

## Analiza problemu decyzyjnego

Worykonazol (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>)  
w leczeniu inwazyjnej aspergilozy  
oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów  
bez towarzyszącej neutropenii

# 1. Spis treści

1.	SPIS TREŚCI.....	2
2.	INDEKS SKRÓTÓW.....	4
3.	ABSTRAKT.....	7
4.	CEL ANALIZY.....	8
5.	OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	9
5.1.	Charakterystyka problemu zdrowotnego.....	9
5.1.1.	Populacja.....	9
5.1.1.	Epidemiologia.....	10
5.1.2.	Zakażenia grzybicze - klasyfikacja i definicje.....	14
5.1.3.	Etiopatogeneza.....	14
5.1.4.	Obraz kliniczny.....	16
5.1.5.	Rozpoznanie, diagnostyka i różnicowanie.....	17
5.1.6.	Czynniki ryzyka.....	21
5.1.7.	Rokowanie.....	23
5.1.8.	Leczenie.....	23
5.2.	Wytyczne kliniczne.....	30
5.2.1.	Wytyczne polskie.....	30
5.2.2.	Zagraniczne wytyczne.....	31
6.	CHARAKTERYSTYKA OCENIANEJ INTERWENCJI.....	38
6.1.	Opis świadczenia [1].....	38
6.1.1.	Mechanizm działania.....	38
6.1.2.	Wskazanie.....	38
6.1.3.	Dawkowanie i sposób podania.....	38
6.1.4.	Przeciwwskazania.....	41
6.1.5.	Informacje dotyczące rejestracji leku <i>Voriconazol Polpharma</i> <sup>®</sup> [1].....	42
6.2.	Rekomendacje agencji HTA dla worykonazolu.....	42
6.2.1.	Rekomendacje zagraniczne.....	43
6.3.	Decyzje refundacyjne dla worykonazolu.....	44
7.	ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA.....	46
7.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	46
7.2.	Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych.....	54
7.2.1.	Flukonazol [65].....	54
7.2.2.	Amfoterycyna B [65].....	61
7.2.3.	Kaspofungina [65].....	63
7.2.4.	Anidulafungina [65].....	66
7.2.5.	Mykafungina [65].....	67
7.2.6.	Itrakonazol [65].....	70

---

7.2.7. Pozakonazol [65].....	74
8. EFEKTY ZDROWOTNE .....	79
9. TYP BADANIA.....	81
10. WKŁAD PRACY .....	82
11. PODSUMOWANIE .....	83
12. SPIS TABEL .....	84
13. REFERENCJE.....	86

## 2. Indeks skrótów

Skrót	W języku angielskim (lub innym języku obcym)	W języku polskim
ABCD	<i>Amphotericin B cholesteryl sulfate complex</i>	Amfoterycyna B postać koloidowa
ABLC	<i>Amphotericin B lipid complex</i>	Amfoterycyna B kompleks lipidowy
AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>	Zespół nabytego niedoboru odporności
AMFB	<i>Amphotericin B</i>	Amfoterycyna B
ALL	<i>Acute Lymphoblastic Leukemia</i>	Ostra białaczka limfoblastyczna
allo-HSCT	<i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>	Allogeniczny przeszczep szpiku kostnego
AML	<i>Acute Myoblastic Leukemia</i>	Ostra białaczka szpikowa
ANC	<i>Absolute Neutrophil Count</i>	Bezwzględna liczba neutrofilii
AOTMIT	-	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
auto-HSCT	<i>Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>	Autologiczny przeszczep szpiku kostnego
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>	
BAL	<i>BronchoAlveolar Lavage</i>	Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe
Bd	-	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	
CED	<i>Committee to Evaluate Drugs</i>	
CEDAC	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>	
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>	Komitet Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CHPL	-	Charakterystyka Produktu Leczniczego
d-AMB	<i>Amphotericin B deoxycholate</i>	Amfoterycyna B postać konwencjonalna
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>	Kwas deoksyrybonukleinowy
ECIL	<i>European Conference on Infections in Leukaemia</i>	
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>	Test immunoenzymatyczny
EMA	<i>European Medicines Agency</i>	Europejska Agencja Leków

Skrót	W języku angielskim (lub innym języku obcym)	W języku polskim
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>	
ESCMID	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>	
FDA	<i>U S Food and Drug Administration</i>	
FISH	<i>Fluorescent in Situ Hybridization</i>	Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GSHO	<i>German Society of Hematology and Oncology</i>	
GVHD	<i>Graft-Versus-Host Disease</i>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>	
HRCT	<i>High-Resolution Computed Tomography</i>	Tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>	Ocena Technologii Medycznych
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>	
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>	
IRF	<i>Institute for Rational Farmakoterapi</i>	
i.v.	<i>Intra-venous</i>	Dożylnie
IZG / ICHG	<i>Invasive Fungal Infections, IFI</i>	Inwazyjne zakażenia grzybicze / inwazyjna choroba grzybicza
JGP		Jednorodne Grupy Pacjentów
LAMB	<i>Amphotericin B liposomal formulation</i>	Amfoterycyna B postać liposomalna
m.c.		Masa ciała
MSG	<i>Mycoses Study Group</i>	
MZ		Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	
NFZ		Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>	
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	Tomografia rezonansu magnetycznego
OIOM		Oddział Intensywnej Opieki Medycznej
OUN		Ośrodkowy układ nerwowy

Skrót	W języku angielskim (lub innym języku obcym)	W języku polskim
PAS	<i>Periodic Acid-Schiff</i>	
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>	
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>	
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>	
PICOS	<i>Population, intervention, Comparison, Outcomes, Studies</i>	
p.o.	<i>per oral</i>	Doustnie
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>	
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
RTG		Rentgenografia
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>	
TK	<i>Computed Tomography, CT</i>	Tomografia komputerowa
USD	<i>United States Dollar</i>	Dolar amerykański

### 3. Abstrakt

<p>Cel opracowania</p>	<p>Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku worykonazol (<i>Voriconazol Polpharma</i>®) [1] podawanego w postaci doustnej, w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.</p>
<p>Populacja</p>	<p>Populację docelową zdefiniowano w oparciu o zarejestrowane wskazanie. Badaną populację w przeglądzie stanowią pacjenci dorośli i dzieci w wieku od 2 lat z inwazyjną postacią aspergilozy lub kandydemią bez towarzyszącej neutropenii.</p>
<p>Interwencja</p>	<p>Ocenianą interwencję stanowi worykonazol w postaci tabletek powlekanych zawierających 200 mg substancji czynnej.</p>
<p>Komparator</p>	<p>Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność, zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego oraz opinię ekspertów medycznych. W oparciu o przeanalizowane informacje za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji uznano amfoterycynę B (inwazyjna aspergiloza) oraz schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol (kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii).</p>
<p>Typ badań</p>	<p><u>Do analizy głównej</u> zgodnie z wytycznymi AOTMIT zostaną włączone badania pierwotne o najwyższej wiarygodności. Najwyższy poziom wiarygodności posiadają badania randomizowane III fazy z losowym przydziałem pacjentów, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej. <u>W przypadku dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności praktycznej</u> zostaną włączone badania obserwacyjne &gt;100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).</p>
<p>Efekty zdrowotne</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi agencji EMA (22 April 2010 CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease) [2] oraz wytycznymi AOTMIT postanowiono uwzględnić następujące efekty zdrowotne tj.: odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, niepowodzenie leczenia, sukces z leczenia, ujemny posiew krwi, zgony, przeżycie, utrata pacjentów z badania, rezygnacje pacjentów z badania, działania niepożądane.</p>



---

## 4. Cel analizy

---

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla leku worykonazol (*Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup>) podawanego w postaci doustnej, w leczeniu inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, zgodnie ze schematem PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

W analizie problemu decyzyjnego poruszono również następujące aspekty:

- przegląd najważniejszych rekomendacji klinicznych;
- przegląd rekomendacji dotyczących refundacji ze środków publicznych;
- analiza produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu celowanym inwazyjnej aspergilozy oraz w leczeniu celowanym kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Polpharma Sp. z o.o.*



## 5. Opis problemu zdrowotnego

---

### 5.1. Charakterystyka problemu zdrowotnego

Wg klasyfikacji ICD-10 zakażenia wywołane przez *Candida* obejmują: B37.0 Zapalenie jamy ustnej wywołane przez *Candida*, B37.1 Kandydoza płucna, B37.2 Kandydoza skóry i paznokci, B37.3 Kandydoza sromu i pochwy (N77.1\*), B37.4 Kandydoza umiejscowiona w innych częściach okolicy moczowo-płciowej, B37.5 Zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Candida* (G02.1\*), B37.6 Zapalenie wsierdzia wywołane przez *Candida* (I39.8\*), B37.7 Posocznica wywołana przez *Candida*, B37.8 Kandydoza o innym umiejscowieniu, B37.9 Kandydoza, nieokreślona.

Wg klasyfikacji ICD-10 zakażenia wywołane przez *Aspergillus* obejmują: B44.0 Inwazyjna grzybica kropidlakowa płuc, B44.1 Inne grzybice kropidlakowe płuc, B44.2 Grzybica kropidlakowa migdałków, B44.7 Grzybica kropidlakowa rozsiana, B44.8 Inne postacie grzybicy kropidlakowej, B44.9 Grzybica kropidlakowa, nieokreślona.

#### 5.1.1. Populacja

Charakterystyka produktu leczniczego *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> dotyczy stosowania preparatu u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu inwazyjnej aspergiliozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.* Produkt należy stosować przede wszystkim u pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami.

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych dla wskazań ciężkie oporne na flukonazol zakażenia inwazyjne *Candida* (w tym *C. krusei*) oraz ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*<sup>1)</sup> pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej ocenianej interwencji w populacji docelowej zgodnej z CHPL [1] populacja docelowa została zawężona w stosunku do wskazania z charakterystyki produktu leczniczego preparatu *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> do dwóch pierwszych wskazań.

Analizowaną populację stanowią pacjenci dorośli i dzieci powyżej 2 roku życia, u których zastosowano leczenie inwazyjnej postaci aspergiliozy oraz pacjenci

---

<sup>1</sup> AKL rozdział: Ograniczenia

dorośli i dzieci powyżej 2 roku życia bez towarzyszącej neutropenii, u których zastosowano leczenie kandydemii.

### 5.1.1. Epidemiologia

Zapadalność na zakażenie szpitalne przeciętnie waha się od 5-10%, z czego 9-10% stanowią zakażenia grzybami dotyczące różnych narządów oraz układów. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń szpitalnych są grzyby z rodzaju *Candida* (85,6%), a na drugim miejscu – *Aspergillus* (1,3%); pozostałe patogeny grzybicze powodują około 11% zakażeń [12]. Według Szczeklika [13] nie są znane dane dotyczące zapadalności w Polsce na inwazyjną kandydemię oraz aspergilozę, co potwierdziły wyniki dokonanego wyszukiwania. Przeprowadzono zatem wyszukiwanie danych dotyczących zapadalności w innych krajach europejskich. Zdecydowana większość dostępnych badań epidemiologicznych, przedstawia wyniki w formie zapadalności szpitalnej na 1000 przyjęć/wypisów lub 10 000 pacjento-dni. Zidentyfikowane dane dotyczące zapadalności w populacji ogólnej skonsultowano z ekspertami klinicznymi. Jeden z ekspertów wskazał Francję jako kraj odniesienia dla Polski.

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

Dostępne w literaturze dane dotyczące epidemiologii inwazyjnej aspergilozy są ograniczone. Zapadalność na 100 000 mieszkańców/rok w Danii wyniosła 0,9-1,1. Wynik ten jest porównywalny z wartościami obserwowanymi we Francji. Podobnie jak w przypadku kandydemii obserwuje się trend wzrostowy zapadalności na inwazyjną aspergilozę. W badaniu prowadzonym na terytorium Francji zapadalność wzrosła między 2001 a 2010 rokiem z 1,1 do 1,8 przypadków/100 000 mieszkańców/rok. Polskich danych epidemiologicznych w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano.

Tabela 1 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne

Kraj [źródła danych]	Rok	Zapadalność na 100 000 mieszkańców	Komentarz
Francja [14]	2001	1,1	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w pliku BIA Excel.
	2010	1,8	
Dania [15]	2007	0,9-1,1	-

W badaniach prowadzonych na terytorium Francji, czyli kraju wskazywanego przez ekspertów jako punkt odniesienia dla Polski, zapadalność na inwazyjną aspergilozę sięga około 4 przypadków na 100 000 pacjento-dni z czego

zakażenia szpitalne stanowią około 0,6 przypadków na 100 000 pacjento-dni. Najwyższe wskaźniki zapadalności obserwowane są na oddziałach hematologicznych.

Tabela 2 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne [16]

Choroba	Rok	Zapadalność na 100 000 pacjento-dni
<b>Zapadalność szpitalna ogółem</b>		
Inwazyjna aspergiloza ogółem	2000-2002	4,4 (95% CI: 3,4-5,4)
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	2000-2002	0,6 (95% CI: 0,2-1)
<b>Zapadalność szpitalna (hematologia)</b>		
Inwazyjna aspergiloza ogółem	2000-2002	1,1 (95% CI: 0,72-1,47)
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	2000-2002	0,17 (95% CI: 0,02-0,32)
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	1995-1998	0,4-1,67
Inwazyjna aspergiloza (zakażenie szpitalne)	1990-1992	1,16 (95% CI: 0,9-1,43)

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Zakażenie kandydemią występuje głównie u chorych leczonych na oddziałach intensywnej terapii, chirurgii, dializoterapii, neonatologii, hematologii oraz onkologii, przy czym ryzyko infekcji zwiększa się podczas długotrwałej hospitalizacji. [17] W polskim badaniu epidemiologicznym w 20 szpitalach (294 pacjentów) częstość występowania kandydemii na poszczególnych oddziałach była następująca: intensywna terapia (30,8%), chirurgia (29,5%), hematologia (15,9%), neonatologia (4,6%), inne (19,2%). [18]

Analiza danych dotyczących zapadalności w poszczególnych krajach europejskich, pozwala wnioskować o znacznym wzroście liczby zakażeń krwi wywołanych przez *Candida* w ostatnich 20 latach. Najwyższe wartości odnotowywano w następujących krajach: Dania, Islandia, oraz Szkocja: 4,8-11 przypadków/rok/100 000 mieszkańców. Najniższe natomiast w Finlandii, Norwegii oraz Anglii, przy czym dane te można uznać za historyczne. Najbardziej aktualne dane epidemiologiczne zidentyfikowano dla Francji (2010), dla której wskaźnik zapadalności wyniósł: 3,6 przypadków/rok/100 000 mieszkańców. Istotnym ograniczeniem zidentyfikowanych danych jest sposób wyliczania parametrów

epidemiologicznych, które najczęściej kalkulowane są w oparciu o dane szpitalne, przez co mogą być niedoszacowane i nie dawać pełnego obrazu epidemiologicznego fungemii. W 3 krajach: Finlandia, Islandia, Norwegia oszacowania dokonano w oparciu o dane o charakterze narodowym, jednak ze względu na okres objęty analizą daną mogą być one nieaktualne.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane dane dotyczące wartości zapadalności w krajach europejskich wraz z podaniem źródła danych. W arkuszu kalkulacyjnym BIA przedstawiono szczegółowe dane dotyczące zapadalności w poszczególnych latach objętych badaniem (jeśli w publikacji były one podane) oraz prognozy na kolejne lata. Ze względu na obserwowaną tendencję wzrostową zapadalności nie wyliczono mediany ani wartości średnich danych dla poszczególnych lat.

Tabela 3 Kandydemia – dane epidemiologiczne

Kraj [źródła danych]	Rok	Zapadalność na 100.000 mieszkańców	Komentarz
Francja [14]	2001	1,9	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w pliku BIA Excel
	2010	3,6	
Finlandia [19]	1995	1,7	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w pliku BIA Excel  Dane dla ogółu populacji
	1999	2,2	
Hiszpania [20, 21]	1997-1999	3,5	
	2002-2003	4,3	
Islandia [22, 23]	1995-1999	4,9	Dane dla ogółu populacji
	2003-2006	5,8	
Norwegia [24]	1991	2,5	Szczegółowe dane dotyczące poszczególnych lat objętych badaniem zamieszczono w pliku BIA Excel  Dane dla ogółu populacji
	2003	3	
Dania [25]	2003-2004	11	
Szkocja [26]	2005-2006	4,8	
Anglia [27]	2003	2,53	

Obserwowane w krajach europejskich wskaźniki zapadalności szpitalnej wahają się w granicach 0,17-0,53 na 1 000 przyjęć oraz 0,26-0,73 na 10 000

pacjento-dni, przy czym najwyższą zapadalność obserwuje się w Hiszpanii, Włoszech, Holandii, Danii, Szwajcarii, najniższe wartości natomiast w Norwegii, Finlandii, Francji. Szczegółowe dane zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 4 Kandydemia – dane epidemiologiczne, zapadalność szpitalna

Kraj [źródła danych]	Rok	Zapadalność na 1000 przyjęć	Zapadalność na 10 000 pacjento-dni
<b>Badanie ECM [28]</b>			
Francja	1997-1999	0,20 (0,04-1,3)	0,31 (0,12-0,49)
Niemcy/Austria	1997-1999	0,38 (0,03-1,45)	0,44 (0,04-0,16)
Włochy	1997-1999	0,32 (0,1-0,4)	0,3 (0,19-0,65)
Szwecja	1997-1999	-	-
Wielka Brytania	1997-1999	-	-
<b>Pozostałe badania</b>			
Norwegia [28]	1991-1996	0,17 (0,15-0,20)	0,26 (0,22-0,29)
Finlandia [19]	1995-1999	0,17 (0,12-0,21)	0,4 (0,3-0,5)
Holandia [28]	1987-1995	-	0,51 (0,32-0,74)
Szwajcaria [28]	2000	-	0,49 (0,06-1,14)
Francja [28]	1998-2001	0,28	-
Hiszpania [20]	2002-2003	0,53 (0,09-0,96)	0,73 (0,14-1,50)
Dania [25]	2003-2004	0,49 (0,29-1,26)	-
Polska [18]	2006-2007	-	0,4 (0,3)
Niemcy [29]	2001-2006	0,27-0,77	-
Węgry [29]	1996-2000	0,2-0,4	-

W badaniu epidemiologicznym [30], w którym analizą objęto 3648 pacjentów (populacja amerykańska) między rokiem 2004 – 2008, neutropenię definiowaną jako całkowita liczba neutrofilii (ANC) < 500 komórek/mm<sup>3</sup> obserwowano u średnio 9,2% pacjentów. Przy czym najwyższe odsetki odnotowywano u pacjentów ze szczepem *C. krusei* (51,3%), oraz *C. guilliermondii* (50%). Odsetek pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii w krajach europejskich waha się od 86-96,3%.



Tabela 5 Odsetek pacjentów z neutropenią – dane epidemiologiczne

Kraj [źródła danych]	Ogółem w %	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. guilliermondii</i>
Hiszpania [21]	11	6	0	26	67	12	-
USA [30]	9,2	5,4	7,5	18,2	51,3	6,8	50%
Szwecja [26]	3,7	-	-	-	-	-	-
Finlandia [19]	14	-	-	-	-	-	-

### 5.1.2. Zakażenia grzybicze – klasyfikacja i definicje

### 5.1.3. Etiopatogeneza

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

Aspergiloza jest chorobą septyczną, o zróżnicowanej postaci klinicznej, wywołaną przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*. W zależności od kompetencji układu immunologicznego, choroby podstawowej oraz czynników ryzyka wyróżnia się trzy grupy: odpowiedź alergiczną na powierzchniowe zakażenie lub kolonizację błon śluzowych; rzadko występujące ograniczone układowe zakażenie inwazyjne, związane z ryzykiem uogólnionej i inwazyjnej postaci choroby; oraz uogólnioną, ciężką postać choroby charakteryzującą się wysoką śmiertelnością występującą u chorych w immunosupresji. [3]

Zarodniki obecne w środowisku (woda, gnijące resztki, klimatyzacja) mają zdolność przenikania do pęcherzyków płucnych (zakażenie egzogenne drogą kropelkową). Aktywacja ogniska chorobowego (np. w zatokach przynosowych) może nastąpić ponownie, głównie u chorych, którzy przebyli analogiczne zakażenie wcześniej. [4; 5; 6] Potwierdza się wpływ prac budowlanych na zwiększenie częstości występowania aspergilozy [8].

Aspergiloza jest wywołana przez około 35 gatunków chorobotwórczych i uczulających grzybów z rodzaju *Aspergillus* (rzadziej *A.flavus*, *A.terreus*). Typ grzybów występujący najczęściej – *A. fumigatus*, wzrasta w temperaturze 37 °C i jest odpowiedzialny za większość przypadków postaci inwazyjnej (oraz prawie wszystkie przypadki przewlekłe i większość zespołów alergicznych). [4; 5; 6]. U pacjentów onkohematologicznych zakażenia *Aspergillus* dotyczą 80-90%, a inwazyjna postać grzybiczy płucnej wywołana przez *A. fumigatus* dotyczy 70% przypadków. [7] Szczep *A. flavus* jest charakterystyczny dla wybranych szpitali i przyczynia się do wysokiego odsetka zakażeń zatok, skóry oraz zaplenia rogówki. Rodzaj *A. niger* może doprowadzić do zakażenia inwazyjnego i najczęściej kolonizuje się w obrębie dróg oddechowych oraz ucha zewnętrznego. Zakażenia inwazyjne charakterystyczne dla *A. terreus*

wyróżniają się złym rokowaniem. Natomiast szczep *A. nidulans*, wywołujący zakażenie inwazyjne sporadycznie, występuje u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową. [6]

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Kandydoza jest spowodowana obecnością w organizmie ludzkim grzybów z rodziny drożdżopodobnych – *Cryptococcaceae* z rodzaju *Candida*. Grzyby te są naturalnie występującymi saprofitami skóry i przewodu pokarmowego. Do zakażenia krwiobiegowi dochodzi również drogą egzogenną, poprzez uszkodzoną skórę, za udziałem personelu medycznego, sprzętu chirurgicznego, materiałów opatrunkowych czy poprzez zakażone cewniki naczyniowe [4; 8; 7].

Infekcja *Candida* ma charakter oportunistyczny i wynika z przemieszczenia grzybów endogennych z miejsc ich namnażania (np. górne drogi oddechowe, układ moczowo-płciowy) do miejsc jałowych. Powszechnie obserwuje się grzybice wywołane *Candida* w obrębie skóry (klasyczne wieloguzkowe zmiany) i błon śluzowych głównie jamy ustnej. Kandydoza systemowa oraz postać rozsiana z towarzyszącą fungemią (zakażenie krwi grzybami *Candida*) występuje rzadziej i dotyczy pacjentów pediatrycznych oraz z grup ryzyka [4].

Głębokie zakażenie inwazyjne w obrębie przelyku może pochodzić z przenikania drobnoustrojów poprzez powierzchowne nadżerki. Zakażenie w obrębie nerki jest możliwe poprzez drogi moczowe, w których umieszczony jest cewnik. Perforacja przewodu pokarmowego może prowadzić do infekcji jamy brzusznej i otrzewnej, a zakażenie pęcherzyka żółciowego być wynikiem wstecznej migracji drobnoustrojów z przewodu. Częściej jednak, zakażenia głębokie wynikają z rozsiewu krwiopochodnego, stanowiącego powikłanie kandydemii. Najczęściej infekcja zostaje z krwią przeniesiona do mózgu, na siatkówkę, serce oraz nerki. U pacjentów neutropenicznych infekcja pojawia się również w wątrobie i śledzionie [6].

Najczęściej izolowanym gatunkiem jest *Candida albicans*. Pozostałe obserwowane rodzaje, stanowiące 35-50% przypadków to *Candida tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. lipolytica*. [4] Rozpowszechnienie poszczególnych szczepów *Candida* na oddziałach szpitalnych przedstawia się następująco: *C. albicans* 11,8-66,7%, *C. glabrata* 1,7-30,0%, *C. parapsilosis* 9,2-65,1%, *C. tropicalis* 1,7-35,3%, *C. krusei* 1,4-4,9%. [9]

Zwraca się uwagę na zjawisko ustępowania rozpowszechnienia szczepu *Candida albicans* (60-80% zakażeń krwi w Stanach Zjednoczonych i Europie) w stosunku lat 80. XX wieku. Stosowanie leków z grupy azoli (głównie flukonazolu) w szerokiej profilaktyce spowodowało wzrost rozpowszechnienia innych gatunków, w tym wysoce wirulentnych *C. krusei* i *C. glabrata*. [7]



W zakażeniach szpitalnych infekcje grzybicze *Candida* stanowią znaczący problem stanowiący do 75% infekcji. [9] Grzyby z rodzaju *Candida* są 4. co do wielkości czynnikiem etiologicznym fungemii – zakażenia krwi stanowią 5-10%. Wśród grupy zakażeń szpitalnych krwi przeważa rodzaj *C. albicans* (50-60% grzybiczych zakażeń krwi). Czynniki sprzyjającymi zakażeniu są: neutropenia, długotrwała hospitalizacja, stosowanie cewników dożylnych, steroido- i/lub antybiotykoterapia, leczenie cytotoksyczne. [4]

#### 5.1.4. Obraz kliniczny

##### Zakażenia grzybicze

Zasadniczo wyróżnia się dwa rodzaje infekcji grzybiczych: powierzchniowe występujące na błonach śluzowych, skórze, włosach, paznokciach oraz grzybice układowe (zwane również inwazyjnymi, głębokimi) przebiegające w obrębie jednego lub więcej narządów często z zakażeniem uogólnionym krwi (fungemią). [3; 7; 6]

##### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

Grzybica kropidlakowa może objawiać się na wiele sposobów, ale zmiany chorobowe dotyczą głównie układu oddechowego (70% przypadków) i występują pod postaciami przedstawionymi w tabeli poniżej. [4]

Tabela 6 Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* – postacie [4]

Postać aspergilozy	Uwagi
Ostra inwazyjna aspergiloza płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w 30% z towarzyszącym rozsiewem krwiopochodnym</li> <li>▪ postać szczególnie groźna u pacjentów z obniżoną odpornością</li> </ul>
Przewlekła martwicza aspergiloza płuc (semiinwazyjna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ u osób w średnim i starszym wieku, z przewlekłymi lub wcześniej leczonymi chorobami płuc np. gruźlicą</li> <li>▪ długotrwały produktywny kaszel, nawracająca gorączka i krwioplucie, okresy remisji i stopniowe pogarszanie ogólnego stanu zdrowia może świadczyć o obecności choroby zanim jej obecność zostanie potwierdzona</li> </ul>
Grzybniak kropidlakowaty płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ rozwija się u chorych, u których w wyniku uprzednio przebytych gruźlicy sarkoidozy czy rozstrzeni płuc rozwinęły się jamy płucne</li> <li>▪ najgroźniejsze powikłanie stanowi krwawienie płucne</li> </ul>
Aspergiloza rozsiana	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ najczęściej manifestuje się zajęciem płuc, OUN, nerek</li> </ul>
Zapalenie opłucnej	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ występuje rzadko</li> </ul>

Zjawisko inwazyjnej postaci aspergilozy, które nasila się w ostatnich latach, jest następstwem zwiększenia liczby chorych z immunosupresją (w przebiegu chorób lub w wyniku leczenia). Osobami dotkniętym inwazyjną aspergilozą są

najczęściej chorzy z rozrostowymi schorzeniami krwi, leczeni cytostatykami po przeszczepach narządów lub szpiku (*Aspergillus* powoduje 70% zakażeń grzybiczych szpiku) lub kortykosteroidami [5].

Występowanie postaci inwazyjnych (aspergiloza płucna lub zatokowo-oczodołowa) są częstsze niż postać krwiopochodna. Inwazyjna aspergiloza płucna może rozwijać się bardzo szybko jak rozsiana choroba mięszu płucnego (białaczką, przeszczep szpiku kostnego) lub jako wrzodziejące zapalenie oskrzeli (przeszczep serca i płuc, AIDS) [5].

Aspergiloza może rozwinąć się bardzo szybko również w zatokach przynosowych, wątrobie, śledzionie, nerkach, uchu, oku, sercu, skórze czy przewodzie pokarmowym. Wśród objawów klinicznych należy zwrócić uwagę na towarzyszące pacjentowi gorączka, kaszel, duszność, krwioplucie, utrata masy ciała, osłabienie, bóle w klatce piersiowej. [4]

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Szczepy *Candida* mogą wywoływać zarówno niegroźne grzybice powierzchniowe (u osób z prawidłowym układem immunologicznym), jak i postaci inwazyjne, jeśli odporność pacjenta jest upośledzona. Wśród postaci układowych wyróżniamy: fungemię, zakażenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie gałki ocznej, wsierdza, wątroby i nerek. [7]

Obserwacje wskazują, że obecnie zakażenia *Candida* stanowią czwartą co do częstości przyczynę sepsy nabytej w szpitalu.[5]

Tabela 7 Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* – postaci [4]

Postać kandydozy	Uwagi
Kandydoza układu oddechowego (tchawicy, oskrzeli i płuc)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Wyróżnia się: zapalenie tchawicy i oskrzeli z białymi nalotami serowatymi na błonie śluzowej, ostre i przewlekłe zapalenie płuc, zapalenie opłucnej.</li> <li>Objawy kandydozy płuc przypominają ciężkie odoskrzelowe zapalenie płuc z podwyższoną temperaturą ciała, kaszlem i dusznością, a przebieg choroby jest ciężki.</li> <li>30% chorych z kandydozą głęboką towarzyszy kandydoza jamy ustnej. Badanie RTG wskazuje szybko postępujące zmiany rozlane odoskrzelowe oraz plyn w jamie opłucnowej. Leczenie z użyciem antybiotyków nie przynosi poprawy.</li> </ul>
Postać rozsiana krwiopochodna ostra z fungemią	<ul style="list-style-type: none"> <li>Najczęściej przebiega z zajęciem mózgu, opon mózgowych, oczu, pęcherzyka żółciowego, wątroby, śledziony, układu moczowego, układu płciowego i stawów.</li> </ul>

### 5.1.5. Rozpoznanie, diagnostyka i różnicowanie

#### Inwazyjna choroba grzybicza

Zakażenia grzybicze w zależności od precyzji oceny diagnostycznej są określane, jako potwierdzone, prawdopodobne lub możliwe. Klasyfikacja dotycząca pacjentów z grup ryzyka, przygotowana przez EORTC/MSG w 2002

roku z modyfikacjami w 2008 roku (stworzona dla celów naukowo-badawczych) znajduje zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. [10]

Tabela 8 Kryteria rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej wg EORTC/MSG [10]

Podział inwazyjnych grzybic w zależności od precyzji diagnostycznej	
Potwierdzone ang. <i>proven</i>	Dodatni wynik badania histologicznego lub hodowli z materiału biopsyjnego lub z płynu biologicznego, sterylnego w warunkach prawidłowych (z wyjątkiem BAL)
Prawdopodobne ang. <i>probable</i>	Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) oraz kryterium radiologiczne
Możliwe ang. <i>possible</i>	Kryterium mikologiczne (markery grzybicze) lub kryterium radiologiczne

### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

Rozpoznanie aspergilozy jest problematyczne u chorych z obniżoną odpornością, ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny oraz rzadko otrzymywaną, jednoznaczną izolacją rodzaju grzyba w oparciu o pobrany materiał biologiczny. [4]

Przeprowadzenie tomografii komputerowej o wysokiej rozdzielczości wraz z testem wykrywającym antygen galaktomannowy specyficzny *Aspergillus* wydaje się stwarzać największe szanse potwierdzenia diagnozy [7].

Zmiany radiologiczne obserwowane u chorych z aspergilozą płucną i neutropenią to zmiany opłucnowe w kształcie klina, zacinienia guzkowe, jamy, martwica, rozlane obustronne nacieki i krwisty wysięk opłucnowy (występuje rzadziej). Niekiedy w obrazie tomografii komputerowej pojawiają się zmiany typu „*halo*” (33-66% pacjentów z inwazyjną aspergilozą), najbardziej prawdopodobne do identyfikacji w przebiegu pierwszego tygodnia (75% zmian zanika w tym czasie). W przypadku hodowli krwi pozyskanej od pacjentów z postacią rozsianą, wyniki rzadko okazują się dodatnie. Patogeny rozpoznaje się z użyciem metod biopsji, hodowli oraz badania histopatologicznego tkanki. Diagnozowanie w oparciu o wyniki metod serologicznych (wykrycie antygenów grzyba i jego DNA) może ułatwić postawienie bardziej swoistej diagnozy. Kliniczne testy serologiczne nie są jednoznacznie przydatne np. metoda ELISA w badaniu antygeny *Aspergillus* wskazuje w 10% przypadków wyniki fałszywie dodatnie. Czulość testu wykonanego techniką PCR, przeprowadzanego na próbkach krwi lub płynu z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL) waha się od 79-100%, natomiast swoistość od 81-93%. Większa przydatność testu PCR jest obserwowana w inwazyjnej postaci aspergilozy (w stosunku do postaci płucnej). [5]

Tabela 9 Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* – badania diagnostyczne [4]

Rodzaje badań diagnostycznych
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biopsja płuc lub innych tkanek (m.in. barwienie PAS, Gomoriego w modyfikacji Grocott)</li> </ul>
wielokrotne badanie mikologiczne bezpośrednie i posiewy, PCR
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ testy serologiczne na obecność przeciwciał (u osób z prawidłową odpornością np. test immunodyfuzji lub precypitacyjny w diagnostyce grzybniaaka kropidlakowatego i alergicznej aspergilozy oskrzelowo-płucnej)</li> </ul>
testy wykrywające krążący antygen <i>Aspergillus</i>

Zakażenia kropidlakowe należy różnicować przede wszystkim z przyczynami zapalenia płuc (nieswoiste zapalenie bakteryjne, zapalenie wirusowe). [4]

Markery grzybicze różnią się spektrum mikrobiologicznym, a wśród nich znajduje się badanie antygenów (galaktomannan i mannan oraz przeciwciała anty-mannan), badania metodą PCR oraz niedostępne w Polsce badanie beta-D-glukanu. [10]

W tabeli poniżej przybliżono profil testów wykrywających składniki ściany komórkowej grzybów.

Tabela 10 Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* – testy wykrywające składniki ściany komórkowej grzybów [5]

Rodzaje testów wykrywających składniki ściany komórkowej grzybów	
Galactomannan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Galactomannan jest polisacharydem ściany komórkowej uwalnianym przez <i>Aspergillus spp.</i> w czasie wzrostu grzyba w tkance, stąd wykonanie testu w płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego stanowi lepszy dowód infekcji niż hodowla.</li> <li>▪ Średni czas wykrycia wynosi 5-8 dni przed kliniczną manifestacją aspergilozy.</li> <li>▪ Swoistość testu jest wysoka od 94-99%, czułość u pacjentów onkohematologicznych waha się od 50-93%.</li> <li>▪ Wykrycie wskaźnika jest szczególnie przydatne w ocenie rozpoznania aspergilozy w obrębie CUN (niejednoznaczne wyniki biopsji mózgu, hodowli i badań biochemicznych czy TK). Test cechuje się 100% swoistością i 80% czułością.</li> </ul>
1,3 – beta-D-glukan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Test w diagnostyce zakażeń grzybiczych charakteryzuje się 67-100% czułością, oraz 84-100% swoistością.</li> <li>▪ Wyniki fałszywie dodatnie stwierdza się u chorych poddanych dializie, z marskością wątroby czy po zabiegach w obrębie jamy brzusznej.</li> </ul>

### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Testy diagnostyczne wykrywające przeciwciała i testy serologiczne krwi (wykrywanie antygenów, metabolitów, przeciwciał) są mało czułe i nieswoiste, natomiast wykrycie przeciwciał przeciw *Candida* jest użyteczne prognostycznie. Zwraca się uwagę na obserwację kliniczną przebiegu zakażenia oraz wielokrotne posiewy z różnych części organizmu. [4] Hodowle krwi są najlepszą metodą, ale pozytywny efekt u pacjentów z ciężką neutropenią albo



immunosupresją i podejrzeniem rozsianej kandydozy, jest osiągany najwyżej w 50% przypadków [5].

Tabela 11 Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* – badania diagnostyczne [4]

Rodzaje badań diagnostycznych	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ biopsja płuc, a także endoskopia oskrzeli z biopsją błony śluzowej i przeroskrzelową oraz z płukaniem pęcherzykowo-oskrzelikowym (BAL) lub innych tkanek (barwienie PAS, Gomoriego w modyfikacji Grocott'a, inne)</li> <li>▪ wielokrotne badanie mikologiczne bezpośrednie i posiewy, PCR</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ USG, NMR, TK narządów mięsnych podejrzewanych o infekcję (identyfikacja licznych mikroropni podobnych do ropni bakteryjnych)</li> </ul>

Kandydozę analogicznie do aspergilozy różnicuje się z przyczynami zapalenia płuc (nieswoiste zapalenie bakteryjne, zapalenie wirusowe). [4]

Tabela 12 Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* – testy wykrywające składniki ściany komórkowej grzybów i nowe metody diagnostyczne [5]

Rodzaje testów wykrywających składniki ściany komórkowej grzybów i nowe metody diagnostyczne	
1,3 – beta-D-glukan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Test w diagnostyce zakażeń grzybiczych charakteryzuje się 67-100% czułością, oraz 84-100% swoistością.</li> <li>▪ Wyniki fałszywie dodatnie stwierdza się u chorych poddanych dializie, z marskością wątroby czy po zabiegach w obrębie jamy brzusznej.</li> </ul>
Mannan	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mannan jest węglowodanem ściany komórkowej, obecnym we krwi w czasie infekcji <i>Candida spp</i> (obserwuje się korelację pomiędzy ilością mannanu a inwazją tkanek u pacjentów z kandydemią).</li> <li>▪ Test jest mało opłacalny, gdyż poziom mannanu jest niski i szybko znika z krwi (konieczne jest częste pobieranie próbek i wykonywanie oznaczeń).</li> </ul>
D-arabinitol	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Metabolit obecny w moczu chorego z wybranymi infekcjami <i>Candida</i>.</li> <li>▪ Czułość testu wynosi 50% i pozwala na wykrycie szczepów <i>C. krusei</i> oraz <i>C. glabrata</i>.</li> </ul>
Enolaza	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Czułość testu na wykrycie antygenu wynosi 54-75%, a seryjne wykonanie testu zwiększa jego czułość.</li> <li>▪ Swoistość jest wysoka w przypadku <i>Candida spp</i>.</li> </ul>

Badania wskazują, że w infekcjach *Candida* testy PCR w połowie szybciej wykrywają zakażenie i wykazują się wyższą czułością w stosunku do testu ELISA (95% versus 75%), przy jednakowej 97% swoistości. W użyciu jest również metoda *real-time* PCR reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym). [5; 7]

Ustalenie diagnozy może być ułatwione, jeśli wystąpią objawy w obrębie oka oraz w postaci charakterystycznych guzków na skórze (chorzy z zaburzoną odpornością i kandydemią) świadczące o rozsiewie zakażenia. [5; 6] Biopsja tych zmian może potwierdzić rozpoznanie. Zmiany chorobowe w płucach,

wątrobie, śledzionie, nerkach mogą być zidentyfikowane poprzez metody radiologiczne (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny). [5]

U pacjentów z kandydemią, niezależnie od występowania objawów w obrębie oka, zaleca się wykonanie badania dna oka. [6]

### 5.1.6. Czynniki ryzyka

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

W grupie pacjentów hematologicznych, powołując się na wytyczne *British Committee for Standards in Hematology* z 2010 roku, wśród czynników rozwoju inwazyjnej aspergilozy największe ryzyko niesie utrzymująca się powyżej 2 tygodni neutropenia, przebywanie w rejonie endemicznym oraz przebycie inwazyjnej gruźlicy. Czynnikiem ryzyka o dużym znaczeniu są również: przyjmowanie kortykosteroidów, obecność infekcji bakteryjnej, nieadekwatna profilaktyka oraz nadkażenie cytomegalowirusem. [7]

Podkreśla się, że ryzyko towarzyszące neutropenii oraz stosowaniu glikokortykosteroidów wzrasta wraz z upływem czasu. Większe dawki sterydów zwiększają szanse wystąpienia infekcji, jak również ryzyko zgonu z jej powodu. [6]

Tabela 13 Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* – grupy ryzyka [8]

Ocena ryzyka wystąpienia inwazyjnej aspergilozy	
Niskie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z mukowiscydozą, chorobami tkanki łącznej i inni nie będący w immunosupresji</li> </ul>
Srednie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poddawani przeszczepieniom własnych komórek krwiotwórczych, biorcy przeszczepów narządowych, pacjenci poddawani przewlekłej immunosupresji, zakażeni wirusem HIV, pacjenci wyniszczeni, z cukrzycą, przewlekłą chorobą płuc oraz guzami litymi</li> </ul>
Wysokie ryzyko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poddawani przeszczepom allogenicznym komórek krwiotwórczych, pacjenci z przewlekłą neutropenią lub chorobami rozrostowymi układu krwiotwórczego bez remisji</li> </ul>

### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Na infekcję drożdżakami z rodzaju *Candida* narażeni są szczególnie pacjenci poddawani chemioterapii przeciwnowotworowej z uszkodzoną śluzówką układu pokarmowego oraz chorzy, u których przeprowadzono zabiegi chirurgiczne w obrębie układu pokarmowego. [4]

Do czynników zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* u pacjentów hospitalizowanych wg *Fridkin i Jarvis* [4] należą:

- Antybiotykoterapia;
- Kortykosteroidoterapia;
- Chemioterapia;
- Choroba nowotworowa;
- Kolonizacja grzybami;
- Cewniki dożylnie;
- Hemodializa;
- Żywnienie pozajelitowe;
- Neutropenia (ANC < 500/mm<sup>3</sup> krwi);
- Zabiegi chirurgiczne;
- Wspomagane oddychanie;
- Pobyt na OIOM;
- Niedożywienie

Powołując się na wytyczne *British Committee for Standards in Hematology* z 2010 roku, wśród czynników ryzyka rozwoju kandydemii inwazyjnej u pacjentów hematologicznych wymieni się również: obecność infekcji bakteryjnej, zastosowanie nieadekwatnej profilaktyki, kolonizację w więcej niż jednym miejscu, przebycie inwazyjnej postaci gruźlicy, przebywanie w rejonie endemicznym oraz przede wszystkim występowanie ciężkiego zapalenia błon śluzowych. [7]

Obecność cewników centralnych czy obwodowych ma podwójne znaczenie w rozwoju zakażeń drożdżakami. Cewniki wykonane z tworzyw sztucznych umożliwiają przyleganie i kolonizację grzybów (głównie *C. parapsilosis* oraz *C. albicans*) poprzez kontakt z dłońmi (personel medyczny) lub podaniu skażonego płynu infuzyjnego. Zakażenie cewnika może mieć również charakter wtórny u pacjenta z fungemią, co prowadzi do kontynuacji lub odnowienia infekcji. Zakażenie *C. parapsilosis* spotykane jest przede wszystkim na oddziałach intensywnej opieki noworodków, gdzie stanowi aż 17%, natomiast zakażenie *C. glabrata* dotyczy w 25% chorych po 65. roku życia. Pacjentom z ostrą białaczką i długotrwałą neutropenią zagraża najbardziej rodzaj *C. tropicalis*. Tymczasem na oddziałach hematologicznych szczep *C. tropicalis* ustępuje na rzecz rozpowszechnienia zakażeń *C. krusei* oraz *C. glabrata* (często mają zmniejszoną wrażliwość lub są odporne na



działanie azoli np. *C. krusei* oporny na flukonazol). Nie bez znaczenia na wystąpienie zjawiska oporności ma szerokie stosowanie w grupach ryzyka flukonazolu w profilaktyce *Candida spp.* Obserwacje poczynione na terenie Stanów Zjednoczonych oraz Europy wskazują na rozpowszechnienie zakażenia *C. krusei* oraz *C. glabrata* oraz wzrost zakażeń grzybami pleśniowymi, głównie rodzaju *Aspergillus*. [4; 5; 11]

### 5.1.7. Rokowanie

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

Ostra postać aspergilozy inwazyjnej płuc oraz postaci rozsianej charakteryzuje się złym rokowaniem, a kluczowe znaczenie odgrywa wczesne rozpoznanie infekcji i wprowadzenie leczenia (amfoterycyna B). Niekorzystne rokowanie dotyczy również pólwinwazyjnej, martwiczej aspergilozy płuc. [4]

Inwazyjna aspergiloza o charakterze pierwotnym w grupach szczególnie narażonych (pacjenci z białaczką lub po przeszczepach) cechuje się 80% ryzykiem zgonu, a z towarzyszącą neutropenią (powyżej 20 dni, liczba neutrofili  $100/mm^3$ ) ryzyko wzrasta do 90%. [5]

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Niezmiernie istotne jest wczesne rozpoznanie głębokiego zakażenia i zastosowanie właściwego leczenia. Brak interwencji w przypadkach ostrej, głębokiej kandydozy charakteryzuje się złym rokowaniem i prowadzi do zgonu pacjenta. [4]

Infekcje *Candida*, nieprowadzące do rozsiewu krwiopochodnego, takie jak kandydoza śluzówkowo-skórna, zapalenie przełyku, zakażenie układu moczowego nie stanowią zagrożenia życia pacjenta. Jednakże sytuacja chorego jest o wiele poważniejsza (ryzyko śmiertelne), jeśli dojdzie do rozsiewu lub kandydozy układowej przy upośledzonej wskutek m.in. stosowania antybiotyków o szerokim spektrum, cukrzycy, dializoterapii, pobytu na OIOM, stosowania cewników dożylnych, upośledzonej odporności pacjenta. [5]

### 5.1.8. Leczenie

#### Inwazyjna choroba grzybicza

Rozróżnia się 4 rodzaje terapii stosowanych w zwalczaniu infekcji grzybiczych. Szczegóły zamieszczono w tabeli poniżej. [10]

Tabela 14 Farmakologiczne terapie przeciwgrzybicze - rodzaje [10]

Rodzaje terapii przeciwgrzybiczej	
Profilaktyka	podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z czynnikami ryzyka

Rodzaje terapii przeciwgrzybiczej	
Empiryczna	podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią, z przetrwałą lub nawrotową gorączką, pomimo podaży antybiotyków o szerokim spektrum
Wyprzedzająca	podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z neutropenią oraz specyficznym obrazem klinicznym (np. grzybicze zapalenie płuc) i/lub biologicznymi markerami inwazyjnej choroby grzybiczej (np. galaktomannan)
Celowana	podawanie leków przeciwgrzybiczych u pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem inwazyjnej choroby grzybiczej

Profilaktyka przeciwgrzybicza może mieć charakter pierwotny bądź wtórny. W przypadku leczenia empirycznego, lekarze opierają się doświadczeniu zdobytym w terapii pacjentów o podobnym profilu, bez wyników identyfikacji patogenu w analizowanym przypadku. Leczeniem wyprzedzającym określa się działania lecznicze podjęte przed rozwinięciem objawów zakażenia (w oparciu o dowody pośrednie). [8]

Dostępne preparaty przeciwgrzybicze należą do czterech grup, różniących się budową cząsteczki oraz mechanizmami działania grzybobójczego lub/i grzybostatycznego:

- polieni (amfoterycyna B i jej formy – liposomalna, koloidalna i lipidowa, oraz nystatyna);
- azole (flukonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, rawukonazol);
- analogi nukleozydowe (5-fluorocytosyna);
- echinokandyny (kaspofungina, mykafungina, anidulafungina). [8]

Wybór preparatu w poszczególnych rodzajach terapii zależy nie tylko od stanu pacjenta (grupy ryzyka), doświadczenia klinicznego lekarza oraz profilu infekcji w danej placówce medycznej. Nie bez znaczenia pozostaje koszt terapii. Klinicyści wskazują jako najtańszą opcję terapeutyczną w Polsce konwencjonalną amfoterycynę B. [8] Zaletami standardowego stosowania amfoterycyny B jest szerokie spektrum działania przeciwgrzybiczego (*Candida sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Blastomyces sp.*, *Aspergillus sp.*). Należy zwrócić uwagę, że w rekomendowanych w przypadku rozsianej postaci grzybicy dawkach (0,5-1,5 mg/kg/dobę) może wystąpić nefrotoksyczność. [11] Preparaty liposomalne, lipidowe oraz koloidalne amfoterycyny B umożliwiają podanie wyższej dawki terapeutycznej (lepszy efekt) przy rzadszym i mniej intensywnym profilu powikłań. Podawanie nowych form zaleca się w przypadku zjawiska nietolerancji postaci konwencjonalnej oraz w przypadku inwazyjnych grzybic niepoddających się leczeniu postacią klasyczną. Przeszkodą są również wysokie koszty podania (12 500 USD). Leczenie z użyciem amfoterycyny B często jest uzupełnianie lekami z grupy azoli (m.in. flukonazolem). [9]

Pośród nowych, dostępnych na rynku preparatów przeciwgrzybiczych, najkorzystniejszym w leczeniu szpitalnym był worykonazol, a najdroższym wyborem liposomalna amfoterycyna B [8].

#### Inwazyjna choroba grzybicza – populacja pediatryczna

W podjęciu decyzji co do zastosowania rodzaju terapii należy rozważyć czynniki epidemiologiczne i diagnostyczne wskazane w tabeli poniżej. [10]

Tabela 15 Inwazyjna choroba grzybicza w populacji pediatrycznej - czynniki determinujące wybór strategii terapeutycznej [10]

Czynniki	Terapia empiryczna	Terapia wyprzedzająca
Lokalna częstość występowania ICHG	Wysoka	Przeciętna/niska
Czynniki ryzyka ze strony pacjenta	Sugerowane ryzyko	Nieistotne
Możliwości diagnostyczne ICHG	Ograniczone	Dostępne, wiarygodne
Stosowana profilaktyka przeciw grzybom pleśniowym	Niestosowana	Stosowana
Środowisko, w którym znajduje się pacjent	Dodatkowe ryzyko	Ochronne
Dalsze postępowanie	Rozpocząć i kontynuować diagnostykę	Ulepszać diagnostykę

W oparciu o aktualny stan wiedzy przeciwgrzybicza terapia empiryczna stanowi standard postępowania u dzieci, a zastosowanie profilaktyki jest skuteczne i zawsze rozważane u dzieci z chorobami onkohematologicznymi. Wybór terapii empirycznej powinien zostać dokonany jak najszybciej, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego (zagrożenie życia) wzrastające z upływem czasu. Tymczasem leczenie empiryczne ma ustaloną pozycję, szczególnie u dzieci, u których przeprowadzenie HRCT i/lub bronchoskopii wiąże się z ryzykiem. [10]

#### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus*

W tabeli poniżej przedstawiono rodzaje terapii stosowanych w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus* w zależności od objawów i rozpoznania. [10]

Tabela 16 Terapia inwazyjnej aspergilozy w zależności od objawów i rozpoznania [10]

Rodzaj terapii	Objawy kliniczne i radiologiczne	Badania mikologiczne	Definicje ICHG według EORTC/MSG
Profilaktyka	Czynniki ryzyka, kolonizacja	Negatywne	

Rodzaj terapii	Objawy kliniczne i radiologiczne	Badania mikologiczne	Definicje ICHG według EORTC/MSG
Empiryczna	Gorączka neutropeniczna	Negatywne	
Wyprzedzająca	Objawy typowe dla zakażenia	Pozytywne: biomarkery	Możliwa ( <i>possible</i> ) lub prawdopodobna ( <i>probable</i> )
Celowana	Objawy typowe dla zakażenia (nieobligatoryjne)	Pozytywne: badanie mikroskopowe, posiew lub badanie histologiczne	Pozytywne: badanie mikroskopowe, posiew lub badanie histologiczne

Ogólne zasady leczenia celowanego inwazyjnej aspergilozy [8]:

I linia leczenia:

- worykonazol (zgodnie z zaleceniami brytyjskimi, australijskimi, niemieckimi, francuskimi, hiszpańskimi);
- konwencjonalna amfoterycyna B w max. tolerowanej dawce (1-1,5 mg/kg m.c./dobę), ewentualnie postać liposomalna lub rzadziej inne postacie lipidowe;
- kaspofungina;
- itraconazol i.v. (nieдоступny w Polsce).

II linia leczenia:

- kaspofungina;
- worykonazol (jeśli nie był stosowany jako leczenie I wyboru);
- liposomalna amfoterycyna B.

Leczenie skojarzone (niezalecane w I linii, do rozważenia w II linii leczenia):

- kaspofungina z liposomalną amfoterycyną B lub kaspofungina z worykonazolem (w wybranych przypadkach do rozważenia).

Dodatkowo zabiegi chirurgiczne: torakochirurgia (aspergiloza płuc), laryngologia (aspergiloza zatok), neurochirurgia (aspergiloza ośrodkowego układu nerwowego). [8]

W tabeli poniżej zamieszczono opis rodzajów leczenia ze względu na postać choroby. [4]

Tabela 17 Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* – leczenie wg postaci choroby [4]

Postać aspergilozy	Uwagi
Ostra inwazyjna aspergiloza płuc/ aspergiloza rozślana	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amfoterycyna B + fluocytozyna, następnie itraconazol (z kontrolą poziomu leku we krwi).</li> <li>▪ Przy neutropenii i gorączce &gt; 96h u chorego z grupy ryzyka należy zastosować leczenie empiryczne.</li> <li>▪ Całkowity proces leczenia może trwać do końca życia.</li> </ul>

Postać aspergilozy	Uwagi
Przewłokła martwicza aspergiloza płuc (semiinwazyjna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Itrakonazol (prawdopodobnie lek z wyboru), amfoterycyna B +/- flucytozyna, niekiedy resekcja martwiczej części płuca</li> </ul>
Grzybniak kropidłakowaty płuc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Leczenie chirurgiczne</li> <li>Jeśli resekcja jest niewskazana podawanie amfoterycyny B dojamowo przez skórę lub fiberoskopowo</li> <li>Obserwacja pacjenta (niektóre grzybniki obumierają samoistnie)</li> </ul>

### Zakażenie grzybami z rodzaju *Aspergillus* - populacja pediatryczna

Rekomendacje *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL-4) z 2011 roku, w zakresie leczenia dzieci z ostrymi białaczkami oraz poddawanych transplantacji komórek hematopoetycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Rekomendacje nie przewidują wytycznych dla terapii wyprzedzającej. [10]

Tabela 18 Terapia inwazyjnej aspergilozy - rekomendacje terapii przeciwgrzybiczej u dzieci (grupa pediatryczna ECIL-4) [10]

Terapia empiryczna	Terapia celowana
	Inwazyjna aspergiloza
Kaspofungina (AI) LAMB (AI)	Worykonazol (AI) LAMB (BI) ABLCL (CII) Terapia skojarzona (CIII)

Lekiem z wyboru w leczeniu inwazyjnej postaci aspergilozy u dzieci jest worykonazol lub amfoterycyna B w wysokich dawkach. Czas trwania terapii ma charakter zindywidualizowany. [31]

### Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida*

Pierwszym etapem leczenia jest określenie lekowrażliwości danego szczepu w wyspecjalizowanym laboratorium. Zarówno profilaktyka jak i leczenie jest uzależnione od rodzaju grzyba. Leczenie jest kontynuowane po ustąpieniu objawów przez kilka miesięcy, i wymaga kontroli posiewów różnych materiałów. [4]

Ogólne zasady leczenia celowanego w przebiegu inwazyjnych zakażeń *Candida* [8]:

Usunięcie cewników naczyniowych:

- w grupie chorych z kandydemią bez neutropenii;
- w grupie pacjentów z neutropenią jest to kontrowersyjne (źródło zakażenia stanowi przewód pokarmowy);
- zawsze, gdy zidentyfikowano szczep *C. parapsilosis*.



I linia leczenia:

- konwencjonalna amfoterycyna B 0,7–1,0 mg/kg m.c./dobę (z wyjątkiem sytuacji, gdy chory przyjmuje inne leki nefrotoksyczne lub ma stwierdzoną niewydolność nerek);
- postaciach lipidowych amfoterycyny B;
- kaspofungina (zwłaszcza, przy neutropenii);
- worykonazol;
- Uwaga: W zakażeniu *C. krusei* lub *C. glabrata* – kaspofungina, ewentualnie worykonazol lub postaciach lipidowych amfoterycyny B (optymalnie postać liposomalna).

II linia leczenia:

- gdy w I linii zastosowano amfoterycynę B, to kaspofungina;
- gdy zastosowano kaspofunginę, to worykonazol lub lipidowe preparaty amfoterycyny B.

Terapia skojarzona, np. lipidowe postaci amfoterycyny B + flucytozyna (100–150 mg/dobę w 4 podzielonych dawkach) jest możliwa.

Średni czas trwania terapii wynosi 14 dni od ostatniego dodatniego posiewu i ustąpieniu wszystkich objawów klinicznych (w tym neutropenii). [8]

W tabeli poniżej zamieszczono rodzaj leczenia wg typu szczepów *Candida* [4].

Tabela 19 Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* – leczenie wg szczepów [4]

Postać kandydozy	Uwagi
<i>C. albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczenie: amfoterycyna B lub azole (m.in. flukonazol, itraconazol)</li> <li>▪ W stanach z ostrym zajęciem płuc, zagrażających życiu: lek z wyboru – amfoterycyna B +/- 5-fluorocytozyna (pomimo wysokiej toksyczności).</li> <li>▪ Przy nietolerancji lub oporności na amfoterycynę B można podawać flukonazol dożylnie.</li> </ul>
<i>C. krusei</i> i <i>C. glabrata</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ amfoterycyna B +/- 5-fluorocytozyna (oporność pierwotna szczepów na flukonazol)</li> </ul>
<i>C. lusitanae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ szczep odporny na amfoterycynę B – leczenie z użyciem flukonazolu lub itraconazolu</li> </ul>

Większość izolatów *C. albicans* jest wrażliwa na flukonazol, natomiast *C. krusei* i *C. glabrata* na polieny oraz echinokandyny. [6]

Tabela 20 Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* – dostępne środki przeciwgrzybicze w leczeniu rozsianej kandydozy [6]

Grupa	Lek	Postać leku	Uwagi
Amfoterycyna B	Postać dezoksycholanu	Tylko dożylnie	Jest zastępowana przez postaciach lipidowych

Grupa	Lek	Postać leku	Uwagi
	Lipidowa – postać liposomalna (AmBisome; Abelcet)	Tylko dożylnie	Nie zostały zatwierdzone przez FDA, jako terapia podstawowa, ale są używane ze względu na mniejszą toksyczość niż amfoterycyna B w postaci dezoksycholanu; ABCD towarzysza odczynu po podaniu we wlewie.
	Kompleks lipidowy (ABLC)	Tylko dożylnie	
	Dyspersja koloidalna (ABCD)	Tylko dożylnie	
Azole	Flukonazol	Dożylnie / doustnie	Najczęściej stosowany
	Worykonazol	Dożylnie / doustnie	Szeroki zakres działania przeciwko gatunkom <i>Candida</i> Liczne interakcje lekowe
Echinokandyny	Kaspofungina	Tylko dożylnie	Zarejestrowana do stosowania w rozsianej drożdżycy
	Anidulafungina	Tylko dożylnie	Zarejestrowana do stosowania w rozsianej drożdżycy
	Mykafungina	Tylko dożylnie	W trakcie badań nad zastosowaniem w rozsianej drożdżycy

Spośród wymienionych leków przeciwgrzybiczych danej klasy, nie wyróżnia się żadnego z nich. W praktyce klinicznej, lek wybiera się w oparciu o doświadczenie kliniczne, epidemiologię mikrobiologiczną, strategię zmniejszenia toksyczności oraz koszt wybranej terapii. Istotny jest profil zakażeń specyficzny dla danej placówki leczniczej. W przypadku podejrzenia kandydemii rozsianej u pacjentów bez neutropenii, stabilnych hemodynamicznie i braku podejrzenia o oporność na leki z grupy azoli, lekiem z wyboru jest flukonazol. U chorych niestabilnych hemodynamicznie lub z towarzyszącą neutropenią podaje się leki o szerokim spektrum działania, wśród nich polieny, echinokandyny oraz azole. [6]

Zakażenie grzybami z rodzaju *Candida* - populacja pediatryczna

Przygotowane w 2011 roku rekomendacje *European Conference on Infections in Leukemia* (ECIL-4) przedstawiają terapie przeznaczone dla dzieci z ostrymi białaczkami oraz poddawane transplantacji komórek hematopoetycznych. Rekomendacje nie obejmują terapii wyprzedzającej. [10]



Tabela 21 Terapia inwazyjnej kandydozy - rekomendacje terapii przeciwgrzybiczej u dzieci (grupa pediatryczna ECIL-4) [10]

Terapia empiryczna	Terapia celowana
	Inwazyjna kandydoza
Kaspofungina (AI) LAMB (AI)	Kaspofungina (BII) Worykonazol (BII) LAMB (BII) Mykafungina (BII) ABLC (CII)

W leczeniu przewlekłej kandydozy śluzówkowo-skórnej u dzieci stosuje się flukonazol oraz itrakonazol. Dodatkowo ciężkie postaci choroby są leczone przy użyciu amfoterycyny B stosowanej dożylnie w małych dawkach. Postać zakażenia ma charakter nawrotowy. W przypadku zakażeń układowych wśród terapii wymienia się amfoterycynę B, flukonazol oraz pomimo ograniczonych danych klinicznych również kaspofunginę, anidulafunginę oraz klotrymazol. Podkreśla się szerokie spektrum działania amfoterycyny B, której postaci liposomalne nie powinny być stosowane w pierwszym rzucie leczenia, a jedynie być podawane w przypadku znaczącej nefrotoksyczności lub wystąpienia działań niepożądanych w związku z postacią konwencjonalną. Terapia skojarzona, doustna, amfoterycyną B oraz flucytozyną jest wskazana przy infekcji szczepem *C. albicans*, gdy infekcja przebiega w OUN. Terapia kandydozy inwazyjnej jest z powodzeniem leczona przy użyciu flukonazolu, gdy zidentyfikowano szczep (z wyjątkiem opornych na leczenie *C. krusei* oraz 50% *C. glabrata*). [31]

## 5.2. Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych leczenia inwazyjnej choroby grzybiczej przeanalizowano rekordy pochodzące z wyszukiwania w bazach *Pubmed*, *Embase* oraz *Cochrane*. W opracowaniu odniesiono się do wytycznych klinicznych, na które powoływali się eksperci kliniczni zaangażowani do konsultacji w projekcie [REDACTED]).

### 5.2.1. Wytyczne polskie

W praktyce klinicznej leczenia inwazyjnej choroby grzybiczej w Polsce lekarze odnoszą się do wytycznych obowiązujących na terenie całej Europy. Nie zidentyfikowano wytycznych specyficznych dla rejonu Polski.

## 5.2.2. Zagraniczne wytyczne

### 5.2.2.1. Wytyczne ESCMID 2012

Na stronie organizacji *European Society of Clinical Microbiology* [32] zidentyfikowano wytyczne w zakresie zarządzania chorobą w zakażeniu *Candida* u dorosłych pacjentów z nowotworami hematologicznymi oraz po HSCT [33] jak również w zakażeniu *Candida* u dorosłych pacjentów bez neutropenii. [34]

W opracowaniu *Ulmann 2012* [33] panel ekspertów ocenił, że w terapii celowanej zakażeń *Candida* dostępne dowody naukowe wskazują na stosowanie echinokandyn z siłą dowodów A1 dla anidulafunginy, kaspofunginy oraz mikafunginy (zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia oporności na leczenie). Odnośnie preparatów amfoterycyny B, postać konwencjonalna nie jest zalecana (DII), natomiast postać liposomalna jest obarczona ryzykiem licznych działań niepożądanych (poziom dowodów B1). W odniesieniu do rozbieżności natury epidemiologicznej, stosowanie flukonazolu raczej nie jest zalecane (poziom dowodów C1). W zakresie długości stosowania poszczególnych terapii, w rozsianej postaci kandydemii stosowanie postaci liposomalnej amfoterycyny B zaleca się przez okres 8 tygodni (AIII), flukonazolu i azoli powyżej 3 miesięcy (BIII).

Odnośnie pacjentów, u których nie obserwuje się objawów neutropenii (*Cornely 2012* [34]) w terapii celowanej w kandydemii silnie rekomenduje się leczenie z użyciem echinokandyn, natomiast zastosowanie liposomalnej formy amfoterycyny B oraz worykonazolu jest umiarkowanie rekomendowane. Siła dowodów naukowych dla flukonazolu jest ograniczona. Długość leczenia powinna wynosić minimum 14 dni od eradykacji zakażenia w oparciu o negatywny wynik posiewu krwi. Zmiana z terapii dożylnych na doustną, u pacjentów stabilnych, przeprowadzona po 10 dniach jest oceniona, jako bezpieczna. Schematem preferowanym powinna być liposomalna postać amfoterycyny B +/- flucytozyna, a alternatywę stanowi flukonazol lub worykonazol. Nie zaleca się stosowania konwencjonalnej postaci amfoterycyny B, ze względu na profil działań niepożądanych.

Tabela 22 Terapia inicjująca celowana w leczeniu kandydemii i inwazyjnej kandydozy, u pacjentów bez objawów neutropenii – wytyczne ESCMID [34]

Lek	Poziom rekomendacji
Anidulafungina 200/100 mg	A1
Kaspofungina 70/50 mg	A1

Lek	Poziom rekomendacji
Mykafungina 100 mg	AI
Amfoterycyna B postać liposomalna 3 mg/kg	BI
Worykonazol 6/3 mg/kg/dzień	BI
Flukonazol 400–800 mg	CI
Amfoterycyna B kompleks lipidowy 5 mg/kg	CII
Amfoterycyna B dezoksychołan 0.7–1.0 mg/kg	DI
Amfoterycyna B dezoksychołan plus flukonazol	DI
Amfoterycyna B dezoksychołan plus 5-fluorocytozyna	DII
Efungumab plus lipidowa postać amfoterycyny B	DII
Amfoterycyna B postać koloidowa	DII
Itrakonazol	DII
Pozakonazol	DIII

SILA DOWODÓW NAUKOWYCH:  
poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do D (SŁABE DOWODY, NIE ZALECA SIĘ STOSOWANIA)  
JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:  
poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziomu III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badania opisowe lub panele eksperckie)

#### 5.2.2.2. Wytyczne ECIL-5 2013

W wytycznych opracowanych przez *European Conference on Infections in Leukemia* uwzględniono system rekomendacji wg *Centers of Disease Control and Prevention*. W aktualnym opracowaniu (*Herbrecht 2013 [35]*) umieszczono ocenę dostępnych terapii przewidzianych w leczeniu kandydemii przed i po identyfikacji profilu zakażenia grzybiczego raz w leczeniu inwazyjnej aspergilozy w pierwszej linii leczenia oraz w terapii ratującej.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 23 Terapia kandydemii przed identyfikacją patogenu – wytyczne ECIL-5 [35]

Lek	Przed identyfikacją patogenu	
	Populacja ogółem	Pacjenci hematologiczni
Mykafungina <sup>1</sup>	A I	A II
Anidulafungina	A I	A II
Kaspofungina	A I	A II
AmBisome	A I	A II
ABLC, ABCD	B II	B II
d-AMB <sup>2</sup>	C I	C II
Flukonazol <sup>3,4</sup>	A I	C III
Worykonazol <sup>4</sup>	A I	B II

1 należy zwrócić uwagę na ostrzeżenia CHPL ;2 zaleca się monitorowanie profilu działań niepożądanych; 3 nie należy stosować u poważnie chorych pacjentów; 4 nie należy stosować u pacjentów, u których stosowano azole

SILA DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do E (SŁABE DOWODY, NIE ZALECA SIĘ STOSOWANIA)

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziomu III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

Tabela 24 Terapia kandydemii po identyfikacji patogenu – wytyczne ECIL-5 [35]

Rodzaj <i>Candida</i>	Po identyfikacji patogenu	
	Populacja ogółem	Pacjenci hematologiczni
<i>C. albicans</i>	Echinokandyny (A1) Flukonazol (A1)* Worykonazol (A1) LAMB (A1) / ABCD (AII) / ABLC (AII) / d-AMB (CI)	Echinokandyny (AII)** Flukonazol (CII) Worykonazol (CII) LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)
<i>C. glabrata</i>	Echinokandyny (A1) LAMB (B1) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)	Echinokandyny (AII)** LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CII)
<i>C. krusei</i>	Echinokandyny (AII) Worykonazol (B1) LAMB (B1) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)	Echinokandyny (AII) Worykonazol (CII) LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)
<i>C. parapsilosis</i>	Echinokandyny (BII) Flukonazol (A1) Worykonazol (B1) LAMB (B1) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)	Echinokandyny (BII) Flukonazol (AIII) Worykonazol (CII) LAMB (BII) / ABCD (BII) / ABLC (BII) / d-AMB (CI)

\* CI u pacjentów poważnie chorych; \*\* AIII dla anidulafunginy

SILA DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do E (SŁABE DOWODY, NIE ZALEGA SIĘ STOSOWANIA)

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziomu III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

Tabela 25 Terapia inwazyjnej aspergilozy – wytyczne ECIL-5 [35]

Lek	Rzut leczenia	
	Terapia pierwszorzędowa	Terapia ratująca
Worykonazol	A1 (rozpoczynanie terapii od formy doustnej CII)	BII
AmBisome	B1	BII
ABLC	BII	BII
Kaspofungina	CII	BII
Itrakonazol	CII	CII
ABCD	CI	-
Terapia skojarzona worykonazol + anidulafungina <sup>1</sup>	CI	-
Pozostałe terapie skojarzone	CII	BII
Nie zaleca się – d-AMB	A1	-

Lek	Rzut leczenia	
	Terapia pierwszorzędowa	Terapia ratująca
Pozakonazol		BII

1 rekomendacja tymczasowa.

SILA DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do E (SŁABE DOWODY, NIE ZALECA SIĘ STOSOWANIA)

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

### 5.2.2.1. Wytyczne ECIL-4 2014 [66]

W wytycznych ECIL-4 (2014) zaprezentowano wytyczne leczenia inwazyjnej aspergilozy oraz kandydemii u dzieci z nowotworem układu krwiotwórczego lub po przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 26 Terapia inwazyjnej aspergilozy i kandydemii – wytyczne ECIL-4 [66]

Lek	Inwazyjna aspergiloza	Inwazyjna kandydemia
Mykafungina <sup>2</sup>	-	BII
Kaspofungina		BII
Amfoterycyna B (liposomalna)	BI	BII
Amfoterycyna B (postać lipidowa)	BII	CII
Flukonazol	-	BII
Worykonazol	AII	BII (dzieci > 2 r.ż.)
Echinokandyny+poliены lub triazole	CII	-

SILA DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do E (SŁABE DOWODY, NIE ZALECA SIĘ STOSOWANIA)

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)



5.2.2.2. Podsumowanie obowiązujących wytycznych klinicznych [36]

W 2013 roku opublikowano zestawienie aktualnych wytycznych ECIL, ESCMID, IDSA w zakresie leczenia inwazyjnej choroby grzybiczej. Obejmowały one następujące populacje (szczegóły w tabeli poniżej).

Tabela 23 Podsumowanie wytycznych ECIL, ESCMID, IDSA – aspekty populacyjne [36]

	ECIL	ESCMID	IDSA
Populacja	Dorośli pacjenci onkohematologiczni, dorośli pacjenci poddawani transplantacji krwiotwórczych - HSCT, dorośli pacjenci bez neutropenii (OIOM)	Pacjenci pediatryczni, pacjenci z HIV, dorośli pacjenci bez neutropenii (OIOM), dorośli pacjenci onkohematologiczni, pacjenci onkologiczni, dorośli pacjenci poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych - HSCT oraz po przeszczepie narządu łitego	Pacjenci pediatryczni, pacjenci z HIV, dorośli pacjenci bez neutropenii (OIOM), dorośli pacjenci onkohematologiczni, dorośli pacjenci poddawani transplantacji komórek krwiotwórczych - HSCT oraz po przeszczepie narządu łitego

Leczenie inwazyjnej aspergilozy wg aktualnych wytycznych:

- *the European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL)*
- *the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)*
- *the Infectious Diseases Society of America (IDSA).*

Tabela 27 Terapia inwazyjnej aspergilozy – podsumowanie wytycznych ECIL, ESCMID, IDSA [36]

Leroux 2013 [36]	Organizacja	Podsumowanie
Leczenie inwazyjnej aspergilozy	ECIL IDSA	Worykonazol 6 mg/kg dwa razy dziennie, a następnie 4 mg/kg dwa razy dziennie jest leczeniem z wyboru (duża siła i jakość dowodów - A) w obu wytycznych. ECIL zaleca by terapia rozpoczynała się formą doustną worykonazolu, ze względu na niewystarczającą ilość danych farmakokinetycznych wspomagających terapię doustną (CIII). IDSA zaleca rozpoczęcie leczenia preparatem pozajelitowym u pacjentów ciężko chorych (AIII). Brakuje zaleceń w zakresie czasu trwania terapii pozajelitowej oraz całkowitego czasu trwania terapii.
	ESCMID	Rekomendacje w przygotowaniu.

SILA DOWODÓW NAUKOWYCH:  
poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do E (SŁABE DOWODY, NIE ZALEGA SIĘ STOSOWANIA)  
JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:  
poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

Leczenie kandydemii (w tym postaci inwazyjnej) wg aktualnych wytycznych:

- *the European Conference on Infection in Leukaemia (ECIL);*
- *the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID);*
- *the Infectious Diseases Society of America (IDSA).*



Tabela 23 Terapia kandydemii (w tym postaci inwazyjnej) – posumowanie wytycznych ECIL, ESCMID, IDSA [36]

W oparciu o opracowanie Leroux 2013 [36]		Kaspofungina	Mykafungina	Anidulafungina	L-AmB	ABLC	ABCD	AmB-d	Itrakonazol	Pozakonazol	Flukonazol	Worykonazol
Leczenie celowane w onkohematologię (HSCT)	ECIL	BII	BII	BII	BII	B II	B II	CIII 1	-	-	CIII	BII
	ESCMID	AII	AII	BII	BII	CII 1	CIII	DII	DIII	DIII	CI 2	CI
	IDSA	AII	AII	AIII	AII	-	-	-	-	-	BII 1	-
Leczenie celowane wśród pacjentów bez neutropenii	ECIL	AI	AI	AI	AI	AII	AII	AI 2	-	-	AI 4	AI 6
	ESCMID	AI	AI	AI	BI	CII 2	DII 2	DI	DII 2	DIII	CI 5	BI 5
	IDSA	AI	AI	AI	AI 3	-	-	AI	-	-	AI	AI

SIŁA DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom A (MOCNE DOWODY, SILNA REKOMENDACJA DO STOSOWANIA) do E (SŁABE DOWODY, NIE ZALECA SIĘ STOSOWANIA)

JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH:

poziom I (dowody w oparciu o min jedno dobrze przeprowadzone RCT) do poziom III (opinie środowiska naukowego w oparciu o praktykę kliniczną, badanie opisowe lub panele eksperckie)

1 DIII przy nefrotoksycznym leczeniu towarzyszącym, EIII przy zaburzeniu nerek; 2 terapia malejąca (step-down); 3 leczenie alternatywne, w przypadku nietolerancji lub braku dostępu do innych leków przeciwgrzybiczych, u pacjentów stabilnych przejście na flukonazol (AI); 4 Z wyjątkiem pacjentów poważnie chorych lub u których zastosowano profilaktykę z użyciem azoli; 5 opinia ekspertów (głosowanie większościowe); 6 z wyjątkiem pacjentów, u których zastosowano profilaktykę z użyciem azoli.

## 6. Charakterystyka ocenianej interwencji

### 6.1. Opis świadczenia [1]

#### 6.1.1. Mechanizm działania

Worykonazol jest lekiem przeciwgrzybiczym z grupy triazoli. Podstawowy mechanizm działania leku polega na hamowaniu zależnej od cytochromu P450 demetylacji 14-alfa-lanosterolu, stanowiącej istotny etap biosyntezy ergosteroli u grzybów. Gromadzenie 14-alfa-metylosteroli jest skorelowane z następującą utratą ergosteroli zawartych w błonie komórkowej grzybów i może odpowiadać za przeciwgrzybicze działanie worykonazolu. Wykazano, że działanie leku jest bardziej selektywne względem cytochromów P450 grzybów niż cytochromów P450 różnych ssaków.

#### 6.1.2. Wskazanie

Worykonazol stanowi lek przeciwgrzybiczy z grupy triazoli o szerokim spektrum działania. Jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat w leczeniu:

- inwazyjnej aspergilozy,
- kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii,
- ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*),
- ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* spp. i *Fusarium* spp.

Voriconazol Polpharma® należy stosować przede wszystkim u pacjentów z zakażeniami postępującymi, mogącymi zagrażać życiu.

#### 6.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Tabletki powlekane *Voriconazol Polpharma*® powinny być przyjmowane co najmniej godzinę przed posiłkiem lub godzinę po posiłku.

W przypadku zaburzeń elektrolitowych (hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia) należy monitorować stan pacjenta i w razie potrzeby korygować dawkę leku przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia worykonazolem.

U dorosłych i młodzieży (od 12 do 14 lat o masie ciała  $\geq 50$  kg; od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała) terapię należy rozpocząć doustnym podaniem w określonym schemacie dawki nasycającej, w celu osiągnięcia w 1. dniu

leczenia stężeń leku w osoczu zbliżonych do wartości stężenia w stanie stacjonarnym. Ze względu na dużą biodostępność doustnej postaci leku (96%), możliwa jest zmiana pomiędzy dożylną, a doustną drogą podania leku, gdy jest to klinicznie wskazane.

Szczegółowe informacje o zalecanym dawkowaniu podane są w poniższej tabeli.

Tabela 28 Wskazania dla stosujących produkt Voriconazol Polpharma® - u dorosłych i młodzieży (od 12 do 14 lat o masie ciała  $\geq 50$  kg; od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)

Parametr	Pacjenci o masie ciała 40 kg i większej	Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg (w wieku 15 lat i starszych)
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	400 mg co 12 godzin	200 mg co 12 godzin
Dawka podtrzymująca (po 24 godzinach)	200 mg dwa razy na dobę	100 mg dwa razy na dobę
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie	do 300 mg dwa razy na dobę	do 150 mg dwa razy na dobę
Brak tolerancji leczenia w zwiększonych dawkach	zmniejszać stopniowo o 50 mg aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 200 mg dwa razy na dobę	zmniejszać stopniowo o 50 mg aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 100 mg dwa razy na dobę

#### Stosowanie worykonazolu z innymi lekami:

- fenytoinę można podawać jednocześnie, jeśli doustna dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona z 200 mg do 400 mg dwa razy na dobę (lub ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg),
- należy unikać jednoczesnego podawania ryfabutyiny, a jeśli jest to konieczne doustna dawka podtrzymująca worykonazolu może zostać zwiększona z 200 mg do 350 mg dwa razy na dobę (lub ze 100 mg do 200 mg dwa razy na dobę u pacjentów o masie ciała poniżej 40 kg),
- efawirenz może być podawany jednocześnie, jeżeli dawka podtrzymująca worykonazolu zostanie zwiększona do 400 mg i podawana raz na 12 godzin, a dawka efawirenz zmniejszona do 300 mg raz na dobę (o 50%). W przypadku przerwania leczenia worykonazolem, należy wrócić do początkowej dawki efawirenz.

Stosowanie u dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzieży o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29 Wskazania dla stosujących produkt *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> - dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg).

Ustalono na podstawie farmakokinetycznej analizy populacyjnej przeprowadzonej u 112 dzieci z niedoborem odporności w wieku od 2 do <12 lat i 26-osobowej grupie młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

	Dożylnie	Doustnie
Dawka nasycająca (pierwsze 24 godziny)	9 mg/kg m.c. co 12 godzin	Niezalecane
Dawka podtrzymująca (po 24 godzinach)	8 mg/kg m.c. dwa razy na dobę	9 mg/kg m.c. dwa razy na dobę (maksymalna dawka 350 mg dwa razy na dobę)
Niewystarczająca odpowiedź na leczenie	zwiększać stopniowo o 1 mg/kg m.c. (lub stopniowo o 50 mg, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg)	
Brak tolerancji leczenia w zwiększonych dawkach	zmniejszać stopniowo o 1 mg/kg m.c. (lub stopniowo o 50 mg, gdy jako dawkę początkową zastosowano maksymalną dawkę doustną wynoszącą 350 mg)	

Zaleca się rozpoczęcie terapii w schemacie dożylnym. Schemat doustny należy rozważyć jedynie w przypadku, gdy nastąpiła istotna klinicznie poprawa. Należy uwzględnić to, że dawka dożylna 8 mg/kg m.c. zapewnia około dwukrotnie większą ekspozycję niż dawka 9 mg/kg m.c. podana doustnie.

Zalecenia dotyczące dawkowania doustnego u dzieci określono na podstawie badań, w których podawano worykonazol w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej. Biorównoważność proszku do sporządzania zawiesiny doustnej i tabletek nie była badana u dzieci. Ponieważ czas pasażu żołądkowo-jelitowego u dzieci jest prawdopodobnie krótszy, mogą występować różnice we wchłanianiu tabletek u dzieci w stosunku do pacjentów dorosłych. Z tego względu u dzieci od 2 do <12 lat zaleca się stosowanie zawiesiny doustnej.

Zastosowanie leku u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek nie było badane.

#### Czas trwania terapii

Czas trwania terapii zależy od odpowiedzi klinicznej i mikologicznej reakcji pacjenta; powinien być możliwie najkrótszy. Długotrwałe leczenie, powyżej 6 miesięcy, wymaga przeprowadzenia szczegółowej oceny korzyści i ryzyka.

#### Stosowanie w grupach ryzyka

Nie ma potrzeby zmiany dawki worykonazolu u pacjentów w podeszłym wieku, ani zmiany doustnego dawkowania u pacjentów z łagodnymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (farmakokinetyka po podaniu doustnym nie zmienia się u osób z zaburzeniami czynności nerek). Worykonazol jest hemodializowany z klirensiem 121 ml/min. Czterogodzinna hemodializa nie usuwa takiej ilości worykonazolu, aby potrzebna była zmiana dawki leku.

Nie ma potrzeby zmiany dawki leku u pacjentów z ostrym uszkodzeniem wątroby wyrażającym się zwiększeniem wartości aminotransferaz wątrobowych (AlAT, AspAT), zaleca się jednak monitorowanie. U pacjentów z łagodną lub umiarkowanie zaawansowaną marskością wątroby (Child-Pugh A i B) zaleca się podanie standardowej dawki nasycającej, natomiast dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć o połowę. U pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (Child - Pugh C) nie badano stosowania worykonazolu. Zaobserwowano wartości testów czynności wątroby oraz klinicznymi objawami uszkodzenia wątroby, takimi jak żółtaczka. U pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, lek ten należy stosować tylko wówczas, kiedy korzyść przewyższa potencjalne ryzyko. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy monitorować ze względu na toksyczność leku.

Odnosnie dzieci i młodzieży nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

#### 6.1.4. Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu *Voriconazol Polpharma*<sup>®</sup> jest przeciwwskazane w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie z:

- substratami CYP3A4, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, pimozydem czy chinidyną, ponieważ zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do wydłużenia QTc oraz, rzadko, do występowania zaburzeń rytmu typu torsades de pointes,
- ryfampicyną, karbamazepiną czy fenobarbitalem, gdyż może znacząco zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu,
- efawirenzem w dużej dawce (400 mg raz na dobę lub większej), ponieważ efawirenz znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takiej dawce,
- rytonawirem w dużej dawce (400 mg dwa razy na dobę lub większej), ponieważ rytonawir znacząco zmniejsza stężenie worykonazolu w osoczu u zdrowych ochotników, gdy jest stosowany w takiej dawce,
- alkaloidami sporyszu (ergotaminy, dihydroergotaminy), które są substratami CYP3A4 ze względu na to, że zwiększone stężenie tych leków w osoczu może prowadzić do zatrucia alkaloidami sporyszu,
- syrolimusem, gdyż może znacząco zwiększać jego stężenie w osoczu,
- z zieleń dziurawca.



### 6.1.5. Informacje dotyczące rejestracji leku *Voriconazol Polpharma®* [1]

Tabela 30 Dane rejestracyjne dla produktu *Voriconazol Polpharma®*

Informacje	Dane na temat produktu <i>Voriconazol Polpharma®</i>
Nazwa handlowa	<i>Voriconazol Polpharma®</i> 200 mg, tabletki powlekane
Substancja czynna	<i>Voriconazolium</i>
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana. Białe lub prawie białe tabletki powlekane, podłużne i obustronnie wypukłe, po przełamaniu tabletki rdzeń jest koloru białego lub prawie białego.
Droga podania	Doustna
Skład ilościowy i jakościowy	Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg worykonazolu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 288 mg laktozy jednowodnej.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr 21190
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwgrzybicze działające ogólnie - pochodna triazolu
Kod ATC	J02 AC 03
Data dopuszczenia do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.05.2013 r.
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA Ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Dnia 19 marca 2002 r. worykonazol w postaci produktu *Vfend®* (*Voriconazolium*) otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej (EMA/359520/2014; EMEA/H/C/000387).[37]

24 maja 2002 r. worykonazol w postaci produktu *Vfend®* (*Voriconazolium*) został zatwierdzony przez Agencję Żywności i Leków (FDA). FDA dopuściła leki generyczne dla substancji worykonazol (tabletki 50mg oraz 200mg) w dniu 07/08/2010. [38]

### 6.2. Rekomendacje agencji HTA dla worykonazolu

Przegląd rekomendacji oceny technologii medycznych (europejskich i światowych) w zakresie stosowania worykonazolu przeprowadzono na stronach agencji:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [39]

- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [40],
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [41],
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [42],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [43],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [44],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [45],
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [46]
- IRF (*Institute for Rational Farmakoterapi*) [47],
- HAS (*Haute Autorite de Sante*) [48].

Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych nie zidentyfikowano rekomendacji w zakresie stosowania worykonazolu.

### 6.2.1. Rekomendacje zagraniczne

W przypadku odnalezienia więcej niż jednej rekomendacji wydanej przez tę samą instytucję, uwzględniano opracowania najbardziej aktualne.

Wszystkie pozytywne rekomendacje zagraniczne opierały się na wynikach badań klinicznych. Zestawienie zidentyfikowanych rekomendacji refundacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Nie zidentyfikowano rekomendacji na stronach agencji IQWiG i AWMSG.

We Francji i Australii worykonazol jest rekomendowany we wskazaniach refundacyjnych. W Szkocji refundacja dotyczy pacjentów z kandydemią (bez neutropenii, oporni na flukonazol, przeciwwskazania do amfoterycyny B) oraz z inwazyjną aspergilozą, w Kanadzie w inwazyjnej aspergilozie oraz w potwierdzonej inwazyjnej kandydemii odpornej na flukonazol. W Danii podkreśla się, że koszt worykonazolu w postaci dożyłnej jest zbliżony do lipidowych formułacji amfoterycyny B, ale znacząco wyższy od kosztu amfoterycyny B konwencjonalnej, której terapia wiąże się z ryzykiem nefrotoksyczności. W Nowej Zelandii rekomendowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy i ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium* i *Fusarium spp.*

Tabela 31 Rekomendacje zagraniczne dla worykonazolu

Kraj	Organizacja	Zakażenie <i>Aspergillus</i>	Zakażenie <i>Candida</i>
FRANCJA	HAS	(listopad 2006) - rekomendowany we wskazaniach rejestracyjnych.	

Kraj	Organizacja	Zakażenie <i>Aspergillus</i>	Zakażenie <i>Candida</i>
SZKOCJA	SMC	(styczeń 2003) - worykonazol rekomendowany w potwierdzonych lub prawdopodobnych przypadkach inwazyjnej aspergilozy (status ograniczony)	(lipiec 2005) - rekomendowany u pacjentów z kandydemią bez neutropenii, opornych na leczenie flukonazolem, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują leczenia amfoterycyną B, jak również są w grupie wysokiego ryzyka działań niepożądanych przy stosowaniu amfoterycyny B (styczeń 2003) - rekomendowany w zakażeniach grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> spp. i <i>Fusarium</i> spp. (status ograniczony)
DANIA	IRF	(Lipiec 2005) Koszt worykonazolu w postaci dożylniej zbliżony do lipidowych formuacji amfoterycyny B, ale znacząco wyższy od kosztu amfoterycyny B konwencjonalnej, której terapia wiąże się z ryzykiem nefrotoksyczności. Worykonazol wskazany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, inwazyjnych zakażeń <i>Candida</i> , opornych na flukonazol, ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i> spp.	
KANADA	CADTH	(kwiecień 2005) - rekomendowany w leczeniu inwazyjnej aspergilozy	(październik 2006) - rekomendowany w potwierdzonej inwazyjnej kandydemii opornej na flukonazol
AUSTRALIA	PBAC	(grudzień 2003/lipiec 2009) - rekomendowany w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych, w szczególności pacjentów z obniżoną odpornością	
NOWA ZELANDIA	PTAC	(Luty 2012) worykonazol rekomendowany w leczeniu prawdopodobnej i potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy (w szczególności pacjentów z niską odpornością), oporne kandydemie, ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i> spp.	

### 6.3. Decyzje refundacyjne dla worykonazolu

Decyzje refundacyjne były poszukiwane również w oparciu o informacje związane z:

- Biuletynem Informacji o Lekach/Zespół Gospodarki Lekami (Polska) [49],
- PHARMAC (Nowa Zelandia) [50],
- PBS (Australia) [51],
- Danish Medicines Agency (Dania) [52],
- Medicijnkosten (Holandia) [58];
- Medical Product Database (Kela, Finlandia) [53],
- Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii) [54],
- Agenzia Italiana del Farmac (Włochy) [55],
- Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania) [56].

Odnalezione informacje w zakresie refundacji worykonazolu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32 Decyzje refundacyjne dla worykonazolu

Kraj	Zakażenie <i>Aspergillus</i>	Zakażenie <i>Candida</i>
Szwajcaria	(wrzesień 2014) - tabletki 50 mg i 200 mg oraz roztwór doustny 40 mg - w zarejestrowanych wskazaniach	
Szwecja	Tak	
Holandia	Tak	
Finlandia	Tak, refundacja podstawowa 35%	
Niemiecka część Szwajcarii	Tak	
Nowa Zelandia	(kwiecień 2015) - tabletki 50 mg i 200 mg oraz roztwór doustny 40 mg - etap wyjściowy i ponowna terapia - inwazyjna infekcja grzybicza (lek przepisać może wyłącznie hematolog, spec. od chorób zakaźnych lub mikrobiolog kliniczny) - okres ważności 3 msc. Kryteria przyznania obejmują pacjenta z obniżoną odpornością, a decyzję podejmuje panel ekspercki z ekspertem od chorób zakaźnych. Dodatkowo jeden z warunków; potwierdzona, prawdopodobna lub możliwa inwazyjna aspergiloza, kandydemia oporna na flukonazol, infekcja szczepem typu <i>Fusarium spp.</i> , <i>Scedosporium spp.</i>	
Australia	(kwiecień 2015) - tabletki 50 mg i 200 mg oraz roztwór doustny 40 mg	
Kanada	(maj 2014) - tabletki 50 mg i 200 mg (okres autoryzacji 1 rok; okres refundacji do 3 msc.) - Kontynuowanie w terapii ambulatoryjnej w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie preparatem doustnym lub dożylnym w leczeniu szpitalnym.	

## 7. Alternatywne świadczenia

### 7.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim. [57]

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 poz. 388) [59].

W chwili obecnej w leczeniu inwazyjnych infekcji grzybiczych dostępnymi terapiami lekowymi są azole, antybiotyki polienowe, antymetabolity oraz echinokandyny.

W opinii ekspertów klinicznych zaangażowanych w niniejszy projekt [60], standardem leczenia potwierdzonej inwazyjnej aspergilozy, zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej jest zastosowanie worykonazolu oraz amfoterycyny B. Amfoterycynę B w postaci klasycznej i liposomalnej charakteryzuje podobne spektrum działania i zastosowanie kliniczne zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci [62]. Najnowsze wytyczne kliniczne ECIL-5 [35] zalecają stosowanie lipidowej postaci amfoterycyny B ze względu na mniejszą nefrotoksyczność, natomiast w opinii ekspertów medycznych w praktyce klinicznej w Polsce stosowane są zarówno postać konwencjonalna jak i postacie lipidowe.

Konwencjonalna amfoterycyna B była uważana za "złoty standard" leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych przez ponad 40 lat. Ze względu na obserwowaną nefrotoksyczność wytworzono nowe formy lipidowe amfoterycyny B (liposomalna, koloidalna i lipidowa). W randomizowanym badaniu klinicznym *Bowden 2002* [63] porównywano lipidową (koloidalną) postać amfoterycyny z konwencjonalną amfoterycyną w leczeniu 174 pacjentów z inwazyjną aspergilozą. Wykazano porównywalną skuteczność



kliniczną pomiędzy analizowanymi preparatami (konwencjonalna AMFB vs koloidalna AMFB) dla następujących punktów końcowych: odpowiedź na leczenie (52% vs 51%), zgony (36% vs 45%) oraz zgony z powodu zakażenia grzybiczego (32% vs 26%). Przy czym większą nefrotoksyczność wykazano w grupie konwencjonalnej AMFB (49% vs 25%). Zatem można zauważyć, że obie postacie nie różnią się pod względem skuteczności klinicznej, jednak należy monitorować leczenie konwencjonalną AMFB pod kątem nefrotoksyczności, która może być odwracalna po przerwaniu leczenia, jeśli całkowita dawka w czasie kuracji nie przekroczyła 5,0 mg. [62]

W praktyce klinicznej wybranych ośrodków w leczeniu inwazyjnej aspergilozy zdarza się również stosować itrakonazol (szczególnie na oddziałach intensywnej terapii), który w wytycznych klinicznych w postaci roztworu doustnego (nieдоступnego w Polsce) jest wskazany, jako opcja terapeutyczna przeznaczona jedynie do profilaktyki zakażeń grzybiczych. Ograniczenie itrakonazolu w leczeniu IA stanowi biodostępność. Lek w postaci tabletek ma bardzo słabe i nieprzewidywalne działanie w związku z ograniczeniem osiągnięcia terapeutycznego stężenia w surowicy krwi. [60]

Eksperci medyczni wskazują, że najskuteczniejszą terapię w leczeniu inwazyjnej aspergilozy stanowi worykonazol, który w przypadku refundacji, może ograniczyć (częściowo zastąpić) stosowanie amfoterycyny B, której preparat *Fungizone* sprowadzany był jak dotąd w ramach importu docelowego, głównie ze względów ekonomicznych, gdyż stanowi najtańszą opcję terapeutyczną. [60]. W chwili obecnej lek dostał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski (listopad 2014 r.).

Wytyczne kliniczne oraz eksperci medyczni wskazują również na zastosowanie kaspofunginy w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Przy czym wg. wskazania rejestracyjnego wskazany jest w leczeniu inwazyjnej aspergilozy u dorosłych lub dzieci w przypadku oporności na leczenie amfoterycyną B i/lub itrakonazolem albo nietolerancji tych leków lub w leczeniu empirycznym w przypadku podejrzenia zakażenia *Candida spp.* lub *Aspergillus spp.* u dorosłych lub dzieci z gorączką i neutropenią.

Ponadto, nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiłyby porównanie kaspofunginy z worykonazolem w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą.

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z opiniami ekspertów medycznych zaangażowanych do konsultacji, w przypadku niepowodzenia/nietolerancji w praktyce klinicznej pacjenci mogą zmienić oceniane interwencje na inne leczenie przeciwgrzybicze.

W aktualnym opracowaniu w zakresie grzybic układowych w populacji pediatrycznej [10] powołując się na rekomendacje *European Conference on*

*Infections in Leukemia* (ECIL-4) z 2011 roku w terapii celowanej inwazyjnej aspergilozy wskazuje się na wybór worykonazolu.

Wachlarz terapii lekowych służących do leczenia pacjentów z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii obejmuje m.in.: kaspofunginę, mikafunginę, anidulafunginę, flukonazol, worykonazol oraz amfoterycynę B. Wymienione leki stanowią opcje terapeutyczne wskazane w wytycznych praktyki klinicznej ECIL-5 oraz IDSA. W zakażeniach *C. krusei* lub *C. glabrata* wskazuje się na stosowanie kaspofunginy, worykonazolu lub postaci lipidowych amfoterycyny B [8]. Wśród terapii o największej skuteczności wymienia się echinokandyny. Eksperti kliniczni wskazują jednak, że leczeniem od dawna najbardziej dostępnym w praktyce jest flukonazol, który stanowi najtańszą opcję terapeutyczną. Leczenie flukonazolem mogłoby zostać ograniczone poprzez wprowadzenie do refundacji worykonazolu.


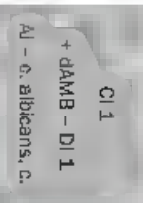

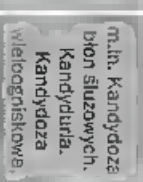
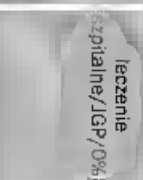
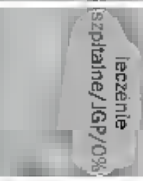



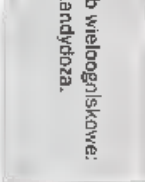
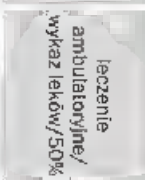
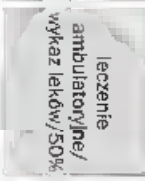


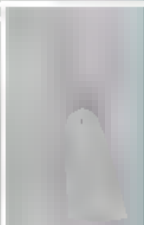
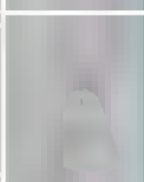
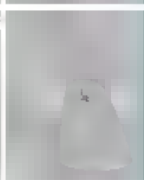
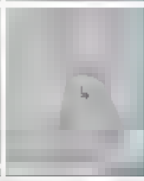
W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie w zakresie wyboru komparatora.

Tabela 33 Podsumowanie w zakresie wyboru komparatora

Substancja czynna	Preparaty*	Wyliczone kliniczne (leczenie celowane)		Zarejestrowane wskazania refundacyjne		Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN	
Amfoterycyna B	1 preparat (Abelcer®)	BII / BII 3	All - c. albicans 2 BII - c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2 BI 1			leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	IA, KAN: Abelcer® najłatwiejsza technologia stosowana we wdrożonym wskazaniu. Technologia medyczna zalecana do stosowania we wdrożonym wskazaniu przez wyliczone praktyki kliniczne/ uznawane w Polsce. Liposomalna postać (AmBisome®) ze względu na ogromny koszt rzadko stosowana.
	2 preparaty (AmBisome®)	BI / BII 3	AI - c. albicans 2 BI - c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2 DII 1	Leczenie ciężkich zakażeń grzybiczych (np. w rozlanej kandydozie / aspergiliozie, ciężkiej inwazyjnej kandydozie). Leczenie empiryczne pacjentów z gorączką i neutropenią oraz z podejrzeniem zakażeń grzybiczych.		leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	
	4 preparaty (Amphoci®)	CI / - 3	All - c. albicans 2 BII - c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2 DII 1			leczenie szpitalne/JGP/0%	leczenie szpitalne/JGP/0%	
	Fungizone	Nie zaleca się	CI - c. albicans, c. glabrata, c. krusei, c. parapsilosis 2 DII 1					IA, KAN: tylko nieliczne ośrodki stosują leczenie aspergiliozy amfoterycyną konwencjonalną.
Itrakonazol Lix	niezarejestrowany	CIII / CIII 3	DII 1					IA: Ograniczeniem w stosowaniu itrakonazolu w leczeniu IA jest jego biodostępność. Wyliczone wskazują na leczenie itrakonazolem w postaci roztworu doustnego, który jest w Polsce niedostępny.

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILIOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Substancja czynna	Preparaty*	Wytyczne kliniczne (leżące dotychczas)		Zarejestrowane wskazania refundacyjne		Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych	
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN		
Flukonazol L.V.	69 preparatów		CI 1 + DAMB - DI 1 AI - G. albicans, C.						IA: Nie jest stosowany. KAN: Technologia medyczna stosowane obecnie w Polsce nie wnioskowanym wskazaniami oraz zalecane do stosowania we wnioskowanym wskazaniami przez wytyczne
Itakonazol p.o. (Kapsułki)	w postaci kapsulek dostępne w Polsce (w tym 7 znajduje się								Podkreśla się również, że wchłanianie itraconazolu w postaci tabletek jest bardzo słabe i w związku z tym nie można uzyskać terapeutycznego stężenia w surowicy. Z tego względu nie stosuje się itraconazolu w leczeniu IA. KAN: Nie jest stosowany w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii.
Itakonazol p.o. (roztwór doustny)	nleżarejestrowany								

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO  
 WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U  
 PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Substancja czynna	Preparaty*	Wykazanie kliniczne (leżące w celowności)		Zarejestrowane wskazania re/inducyjne	KA	Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN			IA	KAN	
Flukonazol p.o.	160 preparatów w postaci kapsułek, tabletek i syropu (w tym 37 znajduje się na wykazie)		parapilosis 2		<p>ugstina, z zajęciem otrzewnej, wsierdzia, dróg oddechowych, dróg moczowych i opon mózgowych</p> <p>Zapobieganie grzybicom u chorych z upośledzoną odpornością, nowotworami otrzymujący chemioterapię lub radioterapię, pacjenci po przeszczepieniu krwi i w otrzydrych komórek macierzystych, pacjenci z neutropenią.</p>	<p>leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/50%</p>	<p>leczenie ambulatoryjne/ wykaz leków/50%</p>	<p>Praktyki klinicznej uznawane w Polsce.</p>
Worykonazol i.v.	8 preparatów	AI (rozpoczynanie od p.o. – Cilly) / BI 3	BI 1	<p>leczenie inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na fluconazol zakazań inwazyjnych Candida (w tym C. krusei), ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez Saccharomyces spp. i Fusarium spp.</p>	<p>leczenie szpitalne/IGP/0%</p>	<p>leczenie szpitalne/IGP/0%</p>	<p>IA: Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą we wnioskowanym wskazaniu oraz stosowana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce. KAN: Technologia medyczna uważana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce.</p>	
Worykonazol p.o.	114 preparatów (w tym 0 znajduje się na wykazie)		BI - c. krusei, c. parapsilosis 2		<p>leczenie ambulatoryjne/ brak/100%</p>	<p>leczenie ambulatoryjne/ brak/100%</p>		

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO  
**WORRYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**



Substancja czynna	Preparaty*	Wykazanie kliniczne (leżące/ambulatoryjne)		Zarejestrowane wskazania reindukcyjne		Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN	
Pozakonazol p.o.	3 preparaty w postaci zawiesiny doustnej (w tym 1 znajduje się na wykazie)	III 3	DII 1	Inwazyjna aspergiloza oporna na antybiotyczne B lub itrakonazol, lub przy nieolerancji. Kandydoza jamy ustnej i gardła: I rzutu w ciężkiej postaci lub u pacjentów o obniżonej odporności, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe. W zapobieganiu inwazyjnym zakażeniom grzybiczym (m.in. w ostrej białacze szpikowej lub zespole mielodysplastycznym), ze względu na ryzyko długotrwałej neutropenii oraz duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych oraz u pacjentów po HSCT).		leczenie ambulatoryjne/wykaz leków/ryczałt		IA, KAN: Nie jest stosowany.
Rawukonazol	niezarejestrowany			Uogólniona kandydoza, aspergiloza.		-		IA, KAN: Nie jest stosowany.
5-fluorocytozyn a	niezarejestrowany		+DAMB - DII 1	W leczeniu aspergilozy 5-fluorouracyl należy stosować jedynie w skojarzeniu z antybiotycznymi B.		-		IA, KAN: Nie jest stosowana.

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

WORRYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII

Substancja czynna	Preparaty*	Wytyczne kliniczne (leżenie celowane)		Zarejestrowane wskazania re/indukcyjne		Tryb leczenia/finansowanie/poziom odpłatności pacjenta		Opinie ekspertów medycznych
		IA	KAN	IA	KA	IA	KAN	
Kaspofungina i.v.	4 preparaty	CII / BII 3	AI 1 AI - c, albicans, c. glabrata 2 AII - c, krusei 2 BII - c, parapsilosis 2	<p>Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych i u dzieci.</p> <p>Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych lub dzieci w przypadku oporności na leczenie amfoterycyną B i/lub itrakonazolem albo nietolerancji tych leków.</p> <p>Leczenie empiryczne w przypadku podejrzenia zakażenia <i>Candida spp.</i> lub <i>Aspergillus spp.</i> u dorosłych lub dzieci z gorączką i neutropenią.</p>	<p>Inwazyjna kandydoza.</p> <p>Profilaktyka zakażeń <i>Candida</i> u pacjentów po przeszczepie allele HSCIT lub u których przewiduje się wystąpienie neutropenii <math>\geq 10</math> dni.</p>	<p>leczenie szpitalne/JGP/0%</p>	<p>leczenie szpitalne/JGP/0%</p>	<p>IA: Jest stosowana. KAN: Technologia medyczna stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce.</p>
Mykafungina	2 preparaty		AI 1 AI - c, albicans, c. glabrata 2 AII - c, krusei 2 BII - c, parapsilosis 2	<p>Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych bez neutropenii.</p>	<p>leczenie szpitalne/JGP/0%</p>	<p>leczenie szpitalne/JGP/0%</p>	<p>IA: Nie jest stosowana. KAN: Technologia medyczna stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce.</p>	
Anidulafungina i.v.	2 preparaty		AI 1 AI - c, albicans, c. glabrata 2 AII - c, krusei 2 BII - c, parapsilosis 2	<p>Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych bez neutropenii.</p>	<p>leczenie szpitalne/JGP/0%</p>	<p>leczenie szpitalne/JGP/0%</p>	<p>IA: Nie jest stosowana. KAN: Technologia medyczna stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oraz zalecana do stosowania we wnioskowanym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce.</p>	

\*Informacje zebrano na podstawie Informatora o Lekach, Lekii w Polsce zamieszczonego na internetowej stronie Ministerstwa Zdrowia: <http://www.bill.aptek.pl/serwis/leki/search>; JGP – Jednordowe Grupy Pacjentów; i.v. – dożylnie (ang. intravenous); p.o. – doustnie (ang. per oral); \*produkt dostępny w ramach importu docelowego; 1 wg wytycznych ESCMID 2012 – terapia inicjująca celowana u pacjentów bez neutropenii; 2 wg wytycznych ECIL-5 2013 – po identyfikacji patogenu; 3 wg wytycznych ECIL-5 – terapia pierwszorzędowa / terapia ratująca.

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**  
**WORRYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ ASPERGILOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U**  
**PAJENTÓW BEZ TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**

Biorąc pod uwagę dotychczasową praktykę kliniczną w Polsce oraz dostępne wytyczne kliniczne wsparte opinią ekspertów medycznych [60], jak również dostępne dowody naukowe zdecydowano się na porównanie analizowanej technologii medycznej w leczeniu inwazyjnej aspergilozy z amfoterycyną B, natomiast w leczeniu kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii ze schematem amfoterycyny B, a następnie flukonazol.

Opisane terapie lekowe spełniają kryteria wyboru komparatora określone w wytycznych AOTMiT [57] oraz minimalnych wymaganiach MZ [59]. Są to dostępne w ramach leczenia szpitalnego i aptecznego opcje terapeutyczne (spełnienie wymogu porównania „z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną”), stanowiące istniejącą praktykę kliniczną w Polsce.

## 7.2. Charakterystyka i stan finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych

Poniżej zaprezentowano szczegółowe charakterystyki i stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych. Za alternatywne uznano technologie medyczne podawane w ramach świadczeń szpitalnych oraz aptecznych flukonazol, amfoterycynę B, kaspofunginę oraz itrakonazol.

Stan finansowania został przedstawiony zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) [64].

### 7.2.1. Flukonazol [65]

#### 7.2.1.1. Mechanizm działania

Syntetyczny lek przeciwgrzybiczy z grupy leków azolowych, pochodna triazolu. Silny swoisty inhibitor syntezy steroli przez komórkę grzyba. Zaburza biosyntezę ergosterolu – podstawowego składnika błony komórkowej wrażliwych grzybów. W dużych stężeniach flukonazol może zwiększać saturację kwasów tłuszczowych błony komórkowej grzyba. Działa na *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans* oraz inne rodzaje *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Microsporium canis*, *Trichophyton*. Oporność na lek występuje rzadko, jednak stwierdzono niewrażliwe szczepy *Candida albicans* u chorych na AIDS, leczonych długotrwale flukonazolem z powodu kandydozy gardła i przełyku.

Właściwości farmakokinetyczne flukonazolu są podobne po podaniu p.o. i i.v.

### 7.2.1.2. Wskazanie

Wskazanie do stosowania flukonazolu:

- Ostra i nawracająca kandydoza pochwy.
- Drożdżakowate zapalenie żołądki, w przypadku, gdy leczenie miejscowe jest niewystarczające.
- Kandydoza błon śluzowych obejmująca: jamę ustną, gardło i przełyk oraz układ oddechowy.
- Kandyduria.
- Przewlekła kandydoza śluzówkowo-skórna uwarunkowana genetycznie.
- Przewlekła zanikowa kandydoza jamy ustnej (związana ze stosowaniem protez zębowych).
- Kandydoza wieloogniskowa, uogólniona, z zajęciem otrzewnej, wsierdza, dróg oddechowych, dróg moczowych, opon mózgowych.
- Grzybice skóry: grzybica stóp, grzybica skóry gładkiej, grzybica pachwin, łupież pstry.
- Grzybica paznokci, w przypadku, gdy inne leczenie jest nieodpowiednie.
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zarażenia kryptokokami o innej lokalizacji (np. płuca, skóra).
- Kokcidioidomykoza.
- Zapobieganie nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych z grup podwyższonego ryzyka.
- Zapobieganie nawrotom drożdżakowatego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, gardła i przełyku u pacjentów zarażonych HIV, którzy należą do grup zwiększonego ryzyka nawrotów.
- Zapobieganie nawrotom kandydozy pochwy (4 lub więcej epizodów w ciągu roku).
- Zapobieganie grzybicom u chorych z upośledzoną odpornością, takich jak pacjenci z nowotworami otrzymujący chemioterapię lub radioterapię, pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, pacjenci z neutropenią.

### 7.2.1.3. Dawkowanie i sposób podania

P.o., i.v. Gdy tylko jest to możliwe, lek należy podawać p.o. W przypadku zmiany drogi podania nie jest konieczna zmiana dawkowania. Ostra kandydoza pochwy, kandydozowe zakażenie żołądki/prącia: jednorazowo 150 mg. Zapobieganie nawrotom kandydozy pochwy: 3 dawki 150 mg co 3. dzień, a następnie 150 mg 1 ×/tydz. przez 6 mies. Kandydoza jamy ustnej i przełyku: dawka nasycająca 200–400 mg 1. dnia, następnie 100–200 mg/d przez 7–21 dni w kandydozie jamy ustnej lub 14–30 dni w kandydozie przełyku; u pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności leczenie można

przedłużyć. Kandyduria: 200–400 mg/d przez 7–21 dni; u pacjentów z ciężkim upośledzeniem odporności leczenie można przedłużyć. Przewlekła zanikowa kandydoza: 50 mg/d przez 14 dni. Przewlekła kandydoza śluzówkowo-skórna: 50–100 mg/d do 28 dni; u pacjentów z ciężkim osłabieniem odporności oraz w zależności od nasilenia zakażenia leczenie można wydłużyć. Zapobieganie kandydozie u chorych z HIV, którzy znajdują się w grupie wysokiego ryzyka nawrotu choroby: 100–200 mg/d lub 200 mg 3 ×/tydz. Grzybica skóry (również kandydoza): 50 mg/d lub 150 mg/tydz. przez 2–4 tyg.; w przypadku grzybicy stóp do 6 tyg. Łupież pstry: 300–400 mg/tydz. przez 1–3 tyg. lub 50 mg/d przez 2–4 tyg. Grzybica paznokci: 150 mg/tydz. do momentu zastąpienia chorego paznokcia przez nowy (przez 3–6 mies. dla paznokci rąk i 6–12 mies. dla paznokci stóp). Kandydoza układowa: 800 mg w 1. dobie, a następnie 400 mg/d; czas trwania leczenia zależy od odpowiedzi klinicznej. Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych: 400 mg w 1. dniu, następnie 200–400 mg 1 ×/d przez 6–8 tyg.; w przypadku zakażeń zagrażających życiu dawkę można zwiększyć do 800 mg/d. Kokcidioidomykoza: 200–400 mg/d, niekiedy (np. w przypadku zakażenia opon mózgowo-rdzeniowych) 800 mg, zazwyczaj przez 11–24 mies. Leczenie podtrzymujące w zapobieganiu nawrotom kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych z grup wysokiego ryzyka: 200 mg 1 ×/d. Zapobieganie zakażeniom grzybiczym u pacjentów z przedłużającą się neutropenią: 200–400 mg/d; podawanie flukonazolu należy rozpocząć kilka dni przed spodziewanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów we krwi obwodowej przekroczy 1000/mm<sup>3</sup>. Dzieci. Dzieci 28. dż.–11. rż. Kandydoza błon śluzowych: 1. dnia 6 mg/kg m.c./d, następnie 3 mg/kg m.c./d. Drożdżycy układowe, zakażenia kryptokokowe: 6–12 mg/kg m.c./d. Zapobieganie zakażeniom u chorych z zaburzeniami odporności z ryzykiem neutropenii po chemioterapii lub radioterapii: 3–12 mg/kg m.c./d. Nie przekraczać maks. dawki dobowej 400 mg/d. U dzieci 12.–17. rż. należy oszacować, które dawkowanie, dla dorosłych czy dla dzieci jest bardziej odpowiednie. Noworodki wydalają flukonazol powoli. W pierwszych 2 tż. należy podawać te same dawki w mg/kg m.c., jak u dzieci starszych, lecz w odstępach 72 h, maks. 12 mg/kg m.c. co 72 h. Między 2. a 4. tż. należy stosować takie same dawki w odstępach 48 h, maks. 12 mg/kg m.c. co 48 h. Dawkowanie u chorych z niewydolnością nerek. W przypadku pojedynczej dawki nie ma potrzeby jej dostosowywania. W leczeniu długotrwałym dawka nasycająca wynosi 50–400 mg/d, następnie zmniejsza się dawki lub wydłuża przerwy między podaniem kolejnych dawek. Gdy klirens kreatyniny wynosi >50 ml/min, stosuje się pełną dawkę 1 ×/d. Gdy klirens kreatyniny wynosi 11–50 ml/min, podaje się 1/2 należytą dawkę dobowej lub pełną dawkę dobową co 48 h. U chorych poddawanych hemodializie podaje się 1 należytą dawkę dobową po każdej dializie. Dializowani otrzewnowo otrzymują 150 mg na każde 2 l płynu dializacyjnego.

#### ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ  
ASPERGILOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ  
TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII



U pacjentów w podeszłym wieku (>65. rż.) bez zaburzonej czynności nerek można stosować zwykle dawkowanie, w razie zaburzeń czynności nerek zmniejszyć dawkę należną w zależności od klirensu kreatyniny. Flukonazol w postaci roztworu stosuje się we wlewie ciągłym, z szybkością 5–10 ml/min.

#### 7.2.1.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na flukonazol, inne pochodne triazolowe lub którykolwiek składnik preparatu. Nie stosować równolegle z lekami wydłużającymi odstęp QT i metabolizowanymi przez izoenzym CYP3A4 (np. z cisaprydem, astemizolem, pimozydem, chinidyną, erytromycyną), a w przypadku podawania dawki 400 mg lub większej – również z terfenadyną; nie zaleca się stosowania równolegle z halofantryną. Nie stosować w leczeniu grzybicy owłosionej skóry głowy. Dane dotyczące skuteczności flukonazolu w leczeniu kryptokokozy oraz innych postaci grzybicy endemicznej (np. parakokcydioidomykoza, sporotrychoza limfatyczno-skórna, histoplazmoza) są ograniczone, dlatego brak dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania. Zachować ostrożność u osób z niewydolnością nerek. Leczenie flukonazolem może być przyczyną zaburzeń czynności wątroby, dlatego też należy bardzo ostrożnie stosować preparat u osób z nieprawidłowymi wynikami testów wątrobowych. U pacjentów, u których wystąpią lub nasilą się objawy niewydolności wątroby, należy rozważyć bilans ryzyka i korzyści. U pacjentów z zakażeniem HIV częściej występują ciężkie skórne działania niepożądane (np. toksyczna rozplywna martwica naskórka). W przypadku wystąpienia osutki u pacjentów, u których leczone są zmiany powierzchniowe, lek należy odstawić. Jeśli osutka wystąpi podczas leczenia zakażeń układowych, pacjentów należy starannie obserwować; lek należy odstawić, gdy wystąpi rumień wielopostaciowy lub zmiany pęcherzowe. Stosować ostrożnie u chorych narażonych na występowanie zaburzeń rytmu: z wrodzonym lub nabytym wydłużeniem odcinka QT, z kardiomiopatią, szczególnie związaną z niewydolnością serca, z bradykardią zatokową, z objawowymi zaburzeniami rytmu serca, u chorych stosujących leki wydłużające odstęp QT, które nie są metabolizowane przez izoenzym CYP3A4. Należy kontrolować chorych przyjmujących jednocześnie flukonazol i leki o małym indeksie terapeutycznym metabolizowane z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4. Należy dokładnie monitorować chorych przyjmujących jednocześnie terfenadynę i flukonazol w dawkach mniejszych niż 400 mg/d. Przed rozpoczęciem leczenia należy wyrównać istniejące zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipomagnezemia, hipokalcemia).

Ciąża i laktacja - Kategoria D. W czasie ciąży nie należy stosować dużych dawek flukonazolu, w szczególności podawanych w sposób długotrwały, z wyjątkiem sytuacji zagrażających życiu, nie powinno się też stosować

standardowych dawek flukonazolu i krótkotrwałego leczenia, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Długotrwałe stosowanie dużych dawek w I trymestrze ciąży może być związane z występowaniem wad wrodzonych. Lek wydziela się z pokarmem kobiecym w stężeniach podobnych do stężeń w surowicy. Karmienie piersią można kontynuować po podaniu standardowej pojedynczej dawki wynoszącej nie więcej niż 200 mg. Nie zaleca się karmienia piersią po przyjęciu dawek wielokrotnych flukonazolu lub po zastosowaniu zwiększonej dawki dobowej.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych takich jak zawroty głowy lub drgawki, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

#### 7.2.1.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono produkty zawierające substancję czynną *Fluconazolium* [64].

Tabela 34 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających *Fluconazolium* [64]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Fluconazolium</i>	Flucostat, kaps., 50 mg., 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
<i>Fluconazolium</i>	Flucostat, kaps., 50 mg, 14 kaps. (2 blist.po 7 szt.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
<i>Fluconazolium</i>	Flucostat, kaps., 150 mg, 1 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
<i>Fluconazolium</i>	Flucostat, kaps. twarde, 100 mg, 7 kaps. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
<i>Fluconazolium</i>	Flucostat, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postaci farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
<i>Fluconazolium</i>	Fluconazin, syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.)	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postaci farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatność
Fluconazolium	Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg, 7 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 50 mg, 14 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg, 7 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 100 mg, 28 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Aurobindo, kaps. twarde, 200 mg, 7 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg, 1 tabl. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 150 mg, 3 tabl. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg, 28 tabl.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, syrop, 5 mg/ml, 150 ml (but.)	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg, 14 tabl. (2 blist. po 7 szt.)	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 50 mg, 7 tabl. (blist.)	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 100 mg, 7 tabl. (blist.)	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO  
**WORYKONAZOL (VORICONAZOL POLPHARMA®) W LECZENIU INWAZYJNEJ  
 ASPERGILOZY ORAZ W LECZENIU KANDYDEMII U PACJENTÓW BEZ  
 TOWARZYSZĄCEJ NEUTROPENII**



Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatność
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg, 7 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Fluconazole Polfarmex, tabl., 200 mg, 14 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg, 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 50 mg, 14 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg, 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flukonazol Actavis, kaps. twarde, 200 mg, 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 50 mg, 14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 100 mg, 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 100 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 50 mg, 7 kaps. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, syrop, 5 mg/ml, 150 ml	110.2, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - płynne postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 150 mg, 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 150 mg, 1 szt.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Flumycon, kaps., 200 mg, 7 kaps.	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Mycosyst, kaps., 100 mg, 7 kaps. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Mycosyst, kaps., 50 mg, 7 kaps. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Mycosyst, kaps., 100 mg, 28 kaps. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%
Fluconazolium	Mycosyst, kaps., 200 mg, 7 kaps. (blist.)	110.1, Leki przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	50%

## 7.2.2. Amfoterycyna B [65]

### 7.2.2.1. Mechanizm działania

Przeciwgrzybiczy antybiotyk polienowy, zaliczany do grupy heptaenów, wytwarzany przez *Streptomyces nodosus*. Amfoterycyna B w zależności od stężenia wykazuje działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne. Mechanizm działania polega na wiązaniu się leku z zawierającymi sterole błonami komórkowymi grzybów i zmianie ich przepuszczalności. Jej powinowactwo do ergosterolu, składnika błon komórkowych grzybów, jest znacznie większe niż do cholesterolu wchodzącego w skład komórek ssaków, nie wyklucza to jednak występowania działań niepożądanych związanych z powinowactwem do cholesterolu. Spektrum działania: *Candida spp.*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Sporotrix schenckii*, *Blastomyces dermatiditis*, *Rhodotorula spp.*, *Mucor mucedo*, *Histoplasma*



*capsulatum*, *Leishmania infantum*. Lek w postaci koloidalnej zawiesiny jest trwałym kompleksem amfoterycyny B i soli sodowej siarczanu cholesterylu. Postać koloidalna amfoterycyny B wykazuje taki sam mechanizm działania, jak postać konwencjonalna, lecz jej toksyczność jest mniejsza. W postaci liposomalnej amfoterycyna B wbudowana jest w lipidową błonę liposomów o średnicy nieprzekraczającej 100 nm, zbudowanych z uwodornionej fosfatydylocholiny, distearylofosfatydyloglicerolu i cholesterolu. Po podaniu *i.v.* amfoterycyna w postaci koloidalnej jest szybko wychwytywana i magazynowana przez wątrobę, skąd amfoterycyna B jest stopniowo uwalniana i transportowana do nerek.

#### 7.2.2.2. Wskazanie

Wskazania do stosowania amfoterycyny B:

- Leczenie ciężkich, uogólnionych i/lub głębokich zakażeń grzybiczych (np. w rozsianej kandydozie i aspergilozie).
- Leczenie ciężkiej inwazyjnej kandydozy.
- Leczenie empiryczne pacjentów z gorączką i neutropenią oraz z podejrzeniem zakażeń grzybiczych.

#### 7.2.2.3. Dawkowanie i sposób podania

*i.v.* we wlewie. Dorośli i dzieci. W zależności od preparatu: zazwyczaj początkowo 1 mg/kg m.c., w razie potrzeby dawkę zwiększa się do 3-5 mg/kg m.c.; w ciągu 1 h należy podawać nie więcej niż 1-2,5 mg/kg m.c. Przeciętna skumulowana dawka stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 3,5 g, przeciętny czas trwania leczenia wynosił 16 dni; lek podawano też przez 28 mies. w dawce skumulowanej 73,6 g bez istotnej toksyczności. Przed podaniem pierwszej dawki leczniczej zaleca się podanie dawki testowej; niewielką ilość leku (np. 1 mg) podać we wlewie kroplowym przez 10-15 min, obserwując pacjenta przez kolejnych 30 min.

#### 7.2.2.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu (z wyjątkiem wskazań życiowych). Nie stosować w leczeniu bezobjawowych zakażeń grzybiczych, rozpoznanych jedynie na podstawie testów skórnych lub badań serologicznych. Należy wziąć pod uwagę fakt, że niektóre preparaty mogą zawierać laktozę. Podczas leczenia należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy, zwłaszcza jonów potasu i magnezu. Należy zachować

szczególnością ostrożność i kontrolować czynność nerek u osób z chorobami nerek w wywiadzie.

Ciąża i laktacja - Kategoria B. Amfoterycyna w postaci konwencjonalnej stosowana w pojedynczych przypadkach u kobiet w ciąży nie wpływała na płód. Ze względu na brak odpowiednich badań dotyczących amfoterycyny w postaci kompleksów lipidowych u kobiet w ciąży i w okresie karmienia piersią zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka wynikających z leczenia.

#### 7.2.2.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono produkty zawierające substancję czynną *Amphotericinum B* [49].

Tabela 35 Preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce [49]

Substancja czynna	Nazwa leku	Postać, dawka, opakowanie
Amfoterycyna B liposomalna	<i>AmBisome</i> <sup>®</sup>	proszek do przygotowania roztworu do infuzji; 0,05 g: 1 fiol. oraz 10 fiol.
Amfoterycyna B siarozan cholesterylu	<i>Amphocil</i> <sup>®*</sup>	proszek do sporządzenia roztworu do infuzji; 0,05 g: 1 fiol. oraz 10 fiol. proszek do sporządzenia roztworu do infuzji; 0,1 g: 10 fiol. a 50ml
Amfoterycyna B kompleks lipidowy	<i>Abeicet</i> <sup>®</sup>	koncentrat do sporządzania zawiesiny do infuzji; 5 mg/ml; 10 fiol. a 20ml
Amfoterycyna B konwencjonalna	<i>Fungizone</i> <sup>®**</sup>	proszek do sporządzania roztworu intuzyjnego; 0,05 g: 1 fiol. a 0,05g

\* brak aktualnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu *Amphocil* (prawdopodobnie został wycofany z obrotu): <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> \*\*lek uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w listopadzie 2014 r.

Amfoterycyna B jest w Polsce finansowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach kosztów związanych z hospitalizacją pacjenta.

#### 7.2.3. Kaspofungina [65]

##### 7.2.3.1. Mechanizm działania

Półsyntetyczny lipopeptyd syntetyzowany z produktu fermentacji *Glarea lozoyensis*. Hamuje syntezę beta-(1,3)-D-glukanu, składnika ściany komórkowej wielu grzybów pleśniowych i drożdżaków, który nie występuje w komórkach ssaków. Kaspofungina działa grzybobójczo na drożdżaki z rodzaju *Candida*. Podczas ekspozycji grzybów z rodzaju *Aspergillus* na kaspofunginę dochodzi do rozpadu i śmierci części szczytowej grzybni i miejsc jej rozgałęziania, gdzie następuje wzrost komórek i ich podział. In vitro lek jest aktywny wobec *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*,

*Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus candidus*, *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida krusei*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis*, *Candida rugosa* i *Candida tropicalis*, w tym przeciw izolatom opornym na wiele leków. Lek najprawdopodobniej nie działa na drożdżaki z rodzajów innych niż *Candida* oraz pleśnie z rodzajów innych niż *Aspergillus*. Nie ustalono korelacji pomiędzy wartością MIC a skutecznością kliniczną. Mechanizm powstawania oporności na lek pozostaje nieznan. Po podaniu *i.v.* lek wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza. Ulega samoistnemu rozpadowi do związku z otwartym pierścieniem, który ulega następnie hydrolizie i N-acetylacji; powstające związki pośrednie łączą się nieodwracalnie z białkami osocza.

#### 7.2.3.2. Wskazanie

Wskazania do stosowania kaspofunginy:

- Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych lub dzieci.
- Leczenie inwazyjnej aspergilozy u dorosłych lub dzieci w przypadku oporności na leczenie amfoterycyną B i/lub itrakonazolem albo nietolerancji tych leków.
- Leczenie empiryczne w przypadku podejrzenia zakażenia *Candida spp.* lub *Aspergillus spp.* u dorosłych lub dzieci z gorączką i neutropenią.

#### 7.2.3.3. Dawkowanie i sposób podania

*i.v.* we wlewie trwającym 1 h. Dorośli. Początkowo dawka nasycająca 70 mg, następnie u osób <80 kg m.c. 50 mg/d, u osób >80 kg m.c. - 70 mg/d. Dzieci 12. mż.-17. rż. Początkowo dawka nasycająca 70 mg/m<sup>2</sup> pc., a następnie 50 mg/m<sup>2</sup> pc./d (dawka maks. 70 mg/d); jeśli dawka wynosząca 50 mg/m<sup>2</sup> pc./d jest dobrze tolerowana, ale nie zapewnia zadowalającej odpowiedzi klinicznej, można ją zwiększyć do 70 mg/m<sup>2</sup> pc./d. Nie przeprowadzono wystarczających badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u noworodków i niemowląt poniżej 12. mż.; zachować ostrożność; ograniczone dane sugerują, że można rozważyć podawanie noworodkom i niemowlętom poniżej 3. mż. 25 mg/m<sup>2</sup> pc./d, a dzieciom 3.-11. mż. 50 mg/m<sup>2</sup> pc./d. W inwazyjnej kandydozie czas leczenia ustala się indywidualnie; po uzyskaniu poprawy i ujemnych wyników posiewów można rozważyć wdrożenie doustnego leczenia przeciwgrzybiczego; zwykle leczenie przeciwgrzybicze należy stosować przez 14 dni po ostatnim dodatnim wyniku posiewu. W inwazyjnej aspergilozie czas leczenia ustala się indywidualnie; leczenie należy zwykle kontynuować przez 7 dni po ustąpieniu objawów. W leczeniu empirycznym chorych z gorączką i neutropenią stosować

przynajmniej przez 72 h po ustąpieniu neutropenii; u osób ze zdiagnozowanymi zakażeniami grzybiczymi stosować przynajmniej przez 14 dni, leczenie należy kontynuować przynajmniej przez 7 dni po ustąpieniu neutropenii i objawów klinicznych. U osób z upośledzoną czynnością nerek, łagodnym upośledzeniem czynności wątroby lub w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. U osób z umiarkowaną niewydolnością wątroby dawka początkowa 70 mg, a następnie 35 mg/d. W przypadku stosowania równoległe z induktorami izoenzymów metabolizujących kaspofunginę, rozważyć zwiększenie dawki do 70 mg/d.

#### 7.2.3.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Równoległe z cyklosporyną stosować wyłącznie po rozważeniu korzyści i ryzyka; należy wówczas rozważyć monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych. Ze względu na brak odpowiednich badań nie stosować u osób do 18. rż. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania u osób z ciężką niewydolnością wątroby; w razie konieczności podawania kaspofunginy u tych chorych należy zachować szczególną ostrożność. Dane dotyczące stosowania dłużej niż 4 tyg. są ograniczone, niemniej wskazują one na dobrą tolerancję kaspofunginy stosowanej do 162 dni. Do rozcieńczania preparatu nie stosować roztworów zawierających glukozę. Nie stosować u chorych z dziedzicznym zaburzeniem tolerancji fruktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Ciąża i laktacja - Kategoria C. U kobiet w ciąży stosować wyłącznie w razie bezwzględnej konieczności. Podczas leczenia kaspofunginą nie należy karmić piersią.

#### 7.2.3.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono produkty zawierające substancję czynną *Caspofungin* wg Biuletynu Informacji o Lekach Ministerstwa Zdrowia. [49]

Tabela 36 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających *Caspofungin* [49]

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	WLR	Podmiot odpow./ Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Cancidas	Caspofungin	proszek do przygotowania roztworu infuzji	do 0,05 g/10ml	1 fiol. (z łączn.)	Rpz.		MERCK AND GMBH, SHARP DOHME NIEMCY		5909990007301

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	WLR	Podmiot odpow./ Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Cancidas	Caspofungin	proszek do przygotowania roztworu do infuzji	0,05 g/10ml	1 fiola	Rpz		DELFARMA SP. Z O.O., POLSKA		
Cancidas	Caspofungin	proszek do przygotowania roztworu do infuzji	0,07 g	1 fiola 10ml	Rpz		MERCK SHARP AND DOHME GMBH, NIEMCY		5909990007325
Cancidas	Caspofungin	proszek do przygotowania roztworu do infuzji	0,05 g	1 fiola 10ml	Rpz		MERCK SHARP AND DOHME GMBH, NIEMCY		5909990007295

## 7.2.4. Anidulafungina [65]

### 7.2.4.1. Mechanizm działania

Półsyntetyczna echinokandyna, lipopeptyd syntetyzowany z produktu fermentacji *Aspergillus nidulans*. Hamuje syntezę beta-(1,3)-D-glukanu, składnika ściany komórkowej grzybów. Anidulafungina działa grzybobójczo na drożdżaki z rodzaju *Candida*. Wykazuje aktywność przeciwko obszarom aktywnego wzrostu komórek w grzybni *Aspergillus fumigatus*. In vitro lek jest aktywny wobec *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* i *Candida tropicalis*. Stan stacjonarny osiągany jest 1. dnia po podaniu dawki nasycającej. Klirens nerkowy jest nieistotny.

### 7.2.4.2. Wskazanie

Leczenie inwazyjnej kandydozy u dorosłych bez neutropenii.

### 7.2.4.3. Dawkowanie i sposób podania

I.v. we wlewie podawanym z szybkością nie większą niż 1,1 mg/min (3 ml/min odpowiednio rozcieńczonego roztworu). Nie podawać we wstrzyknięciu i.v. W 1. dobie dawka nasycająca 200 mg we wlewie trwającym co najmniej 3 h; w kolejnych dniach leczenia - dawka podtrzymująca 100 mg/d we wlewie trwającym co najmniej 1,5 h. Czas trwania leczenia ustala się indywidualnie; zazwyczaj leczenie przeciwgrzybicze należy stosować co najmniej przez 14 dni po ostatnim dodatnim wyniku posiewu. U chorych w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby i/lub nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.



#### 7.2.4.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu lub inne leki z grupy echinokandyn. Ze względu na zawartość fruktozy nie stosować u chorych z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy. Nie przeprowadzono badań u osób z wywołanym przez *Candida* zapaleniem wsierdza, zapaleniem kości i szpiku lub zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i z obecnym zakażeniem *C. krusei*. Osoby, u których podczas leczenia nastąpi zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy monitorować w kierunku pogorszenia czynności wątroby i ocenić korzyści oraz ryzyko wynikające z dalszego leczenia. Ze względu na brak badań nie zaleca się stosowania u osób do 18. rż.

Nie stosować w okresie ciąży i karmienia piersią.

#### 7.2.4.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono produkty zawierające substancję czynną *Anidulafunginum* wg Biuletynu Informacji o Lekach Ministerstwa Zdrowia. [49]

Tabela 37 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających *Anidulafunginum* [49]

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	WLR	Podmiot odpow./ Importer równ.	Nr pozw. PL	EAN
Ecalta	Anidulafunginum	Proszek+ rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do infuzji	0,1 g	1 fiol.s.subs (+ 30ml)	Rpz		PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA		5909990 074891
Ecalta	Anidulafunginum	proszek do przygotowania roztworu do infuzji	0,1 g	1 fiol.a 30ml	Rpz		PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA		5909990 725991

#### 7.2.5. Mykafungina [65]

##### 7.2.5.1. Mechanizm działania

Lek przeciwgrzybiczy, niekompetycyjnie hamujący syntezę 1,3 β-D-glukanu, zasadniczego składnika ściany komórkowej grzybów, niewystępującego w komórkach ssaków. Mykafungina wykazuje działanie grzybobójcze na większość drożdżaków z rodzaju *Candida* i silnie hamuje wzrost aktywnie rosnących strzępek grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Oporność na jej działanie wykazują: *Cryptococcus spp.*, *Pseudallescheria spp.*, *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Trichosporon spp.*, *Zygomycetes spp.* Po podaniu i.v. farmakokinetyka ma charakter liniowy w zakresie dawek 12,5-200 mg/d i 3- 8

mg/kg mc./d. Nie stwierdza się kumulacji leku w organizmie po podawaniu wielokrotnym. Stan stacjonarny osiągnany jest po ok. 4-5 dniach

#### 7.2.5.2. Wskazanie

Wskazania do stosowania mykafunginy:

- Inwazyjna kandydoza.
- Profilaktyka zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida* u pacjentów poddawanych zabiegom przeszczepiania alogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych lub u pacjentów, u których przewiduje się wystąpienie neutropenii (bezwzględna liczba neutrofilów <500 komórek/łl) utrzymującej się przez 10 lub więcej dni.
- Kandydoza przełyku u pacjentów w wieku  $\geq 16$  lat, u których właściwe jest zastosowanie leczenia dożylnego.

#### 7.2.5.3. Dawkowanie i sposób podania

I.v. w powolnym wlewie trwającym ok. 1 h. Inwazyjna kandydoza. Dorośli i dzieci >40 kg mc.: 100 mg/d. Dorośli i dzieci (w tym noworodki)  $\leq 40$  kg mc.: 2 mg/kg mc./d. W przypadku niezadowalającej odpowiedzi na leczenie, np. utrzymywania się dodatnich wyników posiewów lub braku poprawy klinicznej, dawkę można zwiększyć do 200 mg/d u pacjentów >40 kg mc. lub do 4 mg/kg mc./d u pacjentów  $\leq 40$  kg mc. Czas trwania leczenia powinien wynosić co najmniej 14 dni; leczenie należy kontynuować co najmniej przez tydzień po uzyskaniu dwóch kolejnych ujemnych wyników posiewów krwi oraz po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. Profilaktyka zakażeń wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida*. Dorośli i dzieci >40 kg mc.: 50 mg/d. Dorośli i dzieci (w tym noworodki)  $\leq 40$  kg mc.: 1 mg/kg mc./d. Lek należy podawać co najmniej przez tydzień po stwierdzeniu normalizacji liczby neutrofilów. Kandydoza przełyku. Dorośli i młodzież  $\geq 16$ . rż. >40 kg mc.: 150 mg/d. Dorośli i młodzież  $\geq 16$ . rż.  $\leq 40$  kg mc.: 3 mg/kg mc./d. Lek należy podawać co najmniej przez tydzień po ustąpieniu przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia. U chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania leku u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; nie zaleca się stosowania. Nie ma konieczności dostosowania dawki u chorych z zaburzeniami czynności nerek.

#### 7.2.5.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. W trakcie leczenia należy monitorować czynność wątroby, a w razie wystąpienia istotnego i utrzymującego się zwiększenia aktywności AST i ALT zaleca się przerwanie leczenia. Przed leczeniem należy dokonać starannej oceny stosunku korzyści do ryzyka, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby lub przewlekłymi chorobami wątroby stanowiącymi stany przednowotworowe (m.in. zaawansowane włóknienie wątroby, marskość wątroby, WZW, choroba wątroby u noworodków lub wrodzone niedobory enzymatyczne) albo u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o właściwościach hepatotoksycznych i/lub genotoksycznych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej należy przerwać wlew i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentów, u których podczas leczenia mykafunginą stwierdza się kliniczne objawy hemolizy lub hemolizę w badaniach laboratoryjnych, należy dokładnie monitorować w kierunku nasilenia się tych objawów oraz rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z kontynuowania leczenia. Mykafungina może powodować choroby nerek, ich niewydolność i nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych nerek. Należy dokładnie monitorować pacjentów w kierunku pogorszenia czynności nerek. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ze względu na brak wystarczających danych nie stosować u kobiet w ciąży, o ile nie jest to konieczne. Nie wiadomo, czy lek przenika do pokarmu kobiecego. Lek może niekorzystnie wpływać na płodność u mężczyzn.

#### 7.2.5.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono produkty zawierające substancję czynną *Micafungin* wg Biuletynu Informacji o Lekach Ministerstwa Zdrowia. [49]

Tabela 38 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających *Micafungin* [49]

Nazwa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Opak. handl.	Kat. dost.	WLR	Podmiot odpow./ Importer. równ.	Nr pozw. PL	EAN
Mycamine	Micafungin	proszek sporządzenia roztworu infuzji	do do 0,05 g	1 fiola 10ml	Rpz		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV, HOLANDIA		5909990685493
Mycamine	Micafungin	proszek sporządzenia roztworu infuzji	do do 0,1 g	1 fiola 10ml	Rpz		ASTELLAS PHARMA EUROPE BV, HOLANDIA		5909990685509

## 7.2.6. Itrakonazol [65]

### 7.2.6.1. Mechanizm działania

Lek przeciwgrzybiczy o szerokim spektrum działania, pochodna triazolu. Zaburza syntezę ergosterolu błony komórkowej grzyba, powodując zmianę jej przepuszczalności oraz zaburzenie syntezy chityny, a w konsekwencji zahamowanie wzrostu i obumarcie komórki grzyba. Itrakonazol jest aktywny wobec następujących rodzajów i gatunków grzybów: *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Candida spp.* włącznie z *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *Malassezia spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus spp.* (np. *A. fumigatus*), *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Geotrichum spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Penicillium marnefei*. Lek odznacza się dużą rozpuszczalnością w tłuszczach, natomiast słabo rozpuszcza się w wodzie. W przypadku podawania p.o. najlepsze wchłanianie leku występuje wtedy, gdy jest on podawany bezpośrednio po posiłku.

### 7.2.6.2. Wskazanie

Wskazania do stosowania itrakonazolu:

- Kapsułki. Ginekologia: grzybica sromu i pochwy.
- Dermatologia: łupież pstry, grzybice skóry, grzybice paznokci, a także kandydozy jamy ustnej wywołane przez dermatofity i/lub grzyby z rodzaju *Candida*.
- Okulistyka: grzybicze zapalenie rogówki wywołane przez dermatofity i/lub drożdżaki.
- Grzybice układowe lub wielogniskowe: aspergiloza, kandydoza, kryptokokoza (włącznie z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu), histoplazmoza, sporotrychoza, parakokcydioidomikoza, blastomikoza, chromomikoza i inne rzadkie grzybicze zakażenia układowe.

### 7.2.6.3. Dawkowanie i sposób podania

P.o., najlepiej bezpośrednio po obfitym posiłku. Kandydoza sromu i pochwy: 200 mg 2 ×/d przez 1 dzień lub 200 mg 1 ×/d przez 3 dni. Łupież pstry: 200 mg 1 ×/d przez 7 dni. Grzybice skóry: 100 mg 1 ×/d przez 15 dni lub 200 mg 1 ×/d przez 7 dni. W przypadku grzybicy zlokalizowanej na częściach skóry o zwiększonej keratynizacji, np. grzybicy podeszwy stóp i rąk, konieczne

jest leczenie dawką 200 mg 1 ×/d przez 7 dni lub 100 mg 1 ×/d przez 15 dni. Grzybica jamy ustnej: 100 mg 1 ×/d przez 15 dni. U niektórych chorych z upośledzoną odpornością (z powodu neutropenii, AIDS, przeszczepienia narządu) dostępność biologiczna itrakonazolu po podaniu p.o. może być zmniejszona - zachodzi potrzeba podwojenia dawki. Grzybicze zapalenie rogówki: 200 mg 1 ×/d przez 21 dni. Grzybica paznokci. W terapii pulsowej stosuje się dawkę 200 mg 2 ×/d przez 7 dni, a następnie zachowuje 3 tyg. przerwy, po której stosuje się kolejny puls. W przypadku grzybicy paznokci stóp stosuje się 3 pulsy, a grzybicy paznokci rąk 2 pulsy. W leczeniu ciągłym stosuje się dawkę 200 mg 1 ×/d przez 3 mies. Grzybice układowe lub wieloogniskowe. Aspergiloza: 200 mg 1 ×/d przez 2-5 mies. W przypadku ostrego przebiegu lub rozsianych zmian dawkę należy zwiększyć do 200 mg 2 ×/d. Kandydoza: 100-200 mg 1 ×/d przez 3 tyg.-7 mies. Kryptokokoza: 200 mg 1 ×/d przez 2-12 mies., kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych 200 mg 2 ×/d przez 2-12 mies. Leczenie podtrzymujące w przypadkach zarażenia w obrębie opon mózgowo-rdzeniowych: 200 mg 1 ×/d. Histoplazmoza: 200 mg 1 ×/d do 200 mg 2 ×/d przez 8 mies. Sporotrychoza: 100 mg 1 ×/d przez 3 mies. Parakokcydioidomikoza: 100 mg 1 ×/d przez 6 mies. Chromomikoza: 100-200 mg 1 ×/d przez 6 mies. Blastomikoza: 100 mg 1 ×/d do 200 mg 2 ×/d przez 6 mies.

#### 7.2.6.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na itrakonazol lub inne składniki preparatu, ostrożnie u chorych wykazujących nadwrażliwość na inne związki z grupy azoli. Zastoinowa niewydolność serca z klinicznymi cechami dysfunkcji komorowej lub w wywiadzie. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z czynną chorobą wątroby, zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych oraz u chorych narażonych uprzednio na działanie leków hepatotoksycznych. Ostrożnie u chorych z niewydolnością nerek, konieczne może być zmniejszenie dawki itrakonazolu. Ze względu na ograniczone dane na temat bezpieczeństwa stosowania itrakonazolu u dzieci lek można stosować jedynie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Itrakonazolu nie należy stosować równolegle z terfenadyną, astemizolem, mizolastyną, cisaprydem, dofetylidem, chinidyną, pimozydem, inhibitorami reduktazy HMG-CoA (simwastatyną, lowastatyną, atorwastatyną), triazolamem i midazolamem podawanym p.o., alkaloidami sporyszu (ergotamina, dihydroergotamina, ergometryna, metyloergometryna).

Ciąża i laktacja - Kategoria C. U kobiet w wieku rozrodczym w trakcie leczenia itrakonazolem wskazane jest stosowanie środków antykoncepcyjnych do czasu wystąpienia pierwszej miesiączki po zakończeniu leczenia. Itrakonazol przenika do pokarmu kobiecego. Nie stosować w okresie karmienia piersią.



Po leczeniu trwającym miesiąc, a także u chorych z objawami zapalenia wątroby, należy kontrolować czynność wątroby. W przypadku zaburzeń czynności wątroby należy przerwać leczenie. Nie zaobserwowano wpływu itraconazolu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Eliminacja itraconazolu ze skóry i paznokci jest wolniejsza niż z surowicy. Najlepsze efekty przeciwgrzybicze uzyskuje się 2-4 tyg. po zakończeniu podawania leku w zarażeniach skóry oraz 6-9 mies. w przypadku grzybicy paznokci.

#### 7.2.6.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną *Itraconazolom* [64].

Tabela 39 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających *Itraconazolom* [64]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odplatności
<i>Itraconazolom</i>	Itrogen, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps.	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%
<i>Itraconazolom</i>	Itrox, kaps. twarde, 100 mg, 4 kaps	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%
<i>Itraconazolom</i>	Itrox, kaps. twarde, 100 mg, 28 kaps	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%
<i>Itraconazolom</i>	Orungal, kaps., 100 mg, 4 kaps	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%
<i>Itraconazolom</i>	Orungal, kaps., 100 mg, 28 kaps	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Itraconazolum</i>	Trioxal, kaps., 100 mg, 4 kaps.	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%
<i>Itraconazolum</i>	Trioxal, kaps., 100 mg, 28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	110.1, Lek przeciwgrzybicze do stosowania doustnego - pochodne triazolu - stałe postacie farmaceutyczne	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zakażenia grzybicze u pacjentów po przeszczepie szpiku - profilaktyka	50%

## 7.2.7. Pozakonazol [65]

### 7.2.7.1. Mechanizm działania

Inhibitor 14 $\alpha$ -demetylasy lanosterolu (CYP51), enzymu katalizującego kluczowy etap biosyntezy ergosterolu. In vitro pozakonazol działa na gatunki z rodzaju *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), rodzaju *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis*, *Fonsecaea pedrosoi* i gatunki z rodzaju *Fusarium*. Dane mikrobiologiczne wskazują również na działanie na gatunki *Rhizomucor*, *Mucor* i *Rhizopus*, choć dane kliniczne są zbyt ograniczone, by ocenić skuteczność leku. W warunkach klinicznych izolowano szczepy o zmniejszonej wrażliwości na pozakonazol. Głównym mechanizmem oporności jest zmiana podstawników w cząsteczce białka docelowego - CYP51. Zaobserwowano związek między całkowitym stężeniem leku w surowicy podzielonym przez MIC (AUC/MIC) a wynikiem leczenia. Wskaźnik krytyczny (*critical ratio*) dla pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* wynosił ok. 200. Szczególnie istotne jest uzyskanie maks. stężenia leku w osoczu u pacjentów zakażonych gatunkami z rodzaju *Aspergillus*. Mediana wartości  $t_{max}$  dla pozakonazolu przyjmowanego z pokarmem wynosi 3 h. Farmakokinetyka pozakonazolu podawanego z posiłkiem bogatotłuszczowym jest liniowa dla dawek do 800 mg. Podanie dawki dobowej bez przyjmowania posiłku (800 mg) w postaci 4 daw. podz. w porównaniu z 2 daw. podz. po 400 mg zwiększa stężenie pozakonazolu w surowicy o >58% w ciągu 48 h. W porównaniu z podawaniem na czczo wartość AUC dla pozakonazolu jest ok. 2,6 razy większa po podaniu z posiłkiem o małej zawartości tłuszczu lub preparatem odżywczym i 4 razy większa, po podaniu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu. Pozakonazol wchłania się wolno. Silnie wiąże się z białkami osocza (>98%), głównie z albuminami. W krążeniu nie występują żadne istotne metabolity, natomiast inhibitory enzymów CYP-450 najprawdopodobniej nie wpływają na jego stężenie. Z krążących metabolitów większość stanowią pochodne glukuronidowe, a metabolity powstające w procesach oksydacyjnych (w powstawaniu, których uczestniczy CYP-450) stanowią tylko znikomy odsetek. Metabolity wydalone z moczem i kałem stanowią ok. 17% dawki. Wydalanie pozakonazolu przebiega wolno, natomiast średni  $t_{1/2}$  wynosi 35 h (20-66 h). Lek wydalany jest z kałem (77%), głównie w postaci niezmienionej (66%). Przez nerki usuwany jest niewielki odsetek leku (14%) (<0,2% stanowi macierzysty związek). Stan równowagi osiąga się 7-10 dni po rozpoczęciu podawania leku. U dzieci 8.-17. R.ż. średnie najmniejsze stężenie leku

w osoczu jest zbliżone do wartości zaobserwowanych w grupie pacjentów 18.-64. rż. Nie ma danych farmakokinetycznych dotyczących pacjentów do 8. rż. Płeć nie wpływa na farmakokinetykę pozakonazolu. U pacjentów w podeszłym wieku zaobserwowano zwiększenie  $c_{max}$  (o 26 %) i AUC (o 29 %) pozakonazolu w porównaniu z osobami młodszymi. Profil bezpieczeństwa był zbliżony w przypadku młodszych i starszych pacjentów. U osób rasy czarnej wykazano nieznaczne zmniejszenie AUC i  $c_{max}$  (16%) pozakonazolu, w porównaniu z osobami rasy białej, profil bezpieczeństwa był jednak zbliżony w przypadku obu badanych grup. W przypadku łagodnego do umiarkowanego zaburzenia czynności nerek nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę pozakonazolu po jednorazowym podaniu, dlatego nie jest wymagana modyfikacja dawkowania. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek wartość AUC pozakonazolu była w dużym stopniu zróżnicowana, ponieważ jednak lek w niewielkim stopniu wydalany jest przez nerki, nie zaleca się modyfikacji dawkowania. Pozakonazol nie jest usuwany z ustroju w czasie hemodializy. Zaburzenia czynności wątroby powodują zwiększenie stężenia leku w surowicy, związane z wydłużeniem  $t_{1/2}$  leku; u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zaobserwowano ok. 2-krotne zwiększenie AUC w stanie równowagi.

#### 7.2.7.2. Wskazanie

Leczenie u dorosłych zakażeń grzybiczych, takich jak: inwazyjna aspergiloza oporna na amfoterycynę B czy itrakonazol lub jeśli pacjent nie toleruje tych leków; fuzarioza oporna na amfoterycynę B bądź w przypadku nietolerowania amfoterycyny B; chromoblastomikoza i grzybniak odporne na itrakonazol lub w przypadku nietolerowania itrakonazolu; kokcydioidomikoza oporna na amfoterycynę B, itrakonazol czy flukonazol albo jeśli pacjent nie toleruje tych leków; kandydoza jamy ustnej i gardła, jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ciężką postacią choroby lub u pacjentów z upośledzoną odpornością, u których przewiduje się słabą odpowiedź na leczenie miejscowe. Oporność definiowana jest jako progresja zakażenia lub brak poprawy co najmniej po 7 dniach stosowania terapeutycznych dawek, dotychczas skutecznych w leczeniu przeciwgrzybiczym.

Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u następujących grup pacjentów: z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których występuje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych; po przeszczepieniu szpiku, otrzymujących duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których występuje duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

### 7.2.7.3. Dawkowanie i sposób podania

P.o. w czasie posiłku lub z 240 ml preparatu odżywczego. Zawiesinę należy dobrze wymieszać przed podaniem. Niewrażliwe inwazyjne zakażenia grzybicze, również u pacjentów z nietolerancją innych leków. Zwykle 400 mg (10 ml) 2 ×/d. U pacjentów, którym nie można podać posiłku ani preparatu odżywczego, stosować 200 mg (5 ml) 4 ×/d. Czas trwania leczenia należy dostosować w zależności od nasilenia choroby podstawowej, szybkości ustępowania immunosupresji i odpowiedzi klinicznej. Kandydoza jamy ustnej i gardła. Jednorazowo 200 mg (5 ml), następnie 100 mg (2,5 ml) 1 ×/d przez 13 dni. Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym. 200 mg (5 ml) 3 ×/d. Czas trwania leczenia dostosować w zależności od ustępowania neutropenii lub immunosupresji; u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym profilaktyczne podawanie leku należy rozpocząć kilka dni przed przewidywanym wystąpieniem neutropenii i kontynuować przez 7 dni od momentu, gdy liczba neutrofilów przekroczy 500/ $\mu$ l. Nie przypuszcza się, by zaburzenie czynności nerek wpływało na farmakokinetykę pozakonazolu i dlatego nie zaleca się modyfikacji dawki u osób z upośledzoną czynnością nerek. Należy zachować ostrożność u osób z zaburzeniami czynności wątroby. Badania u niewielkiej liczby pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wykazały zwiększenie stężenia leku w surowicy wraz z pogarszaniem się czynności wątroby.

### 7.2.7.4. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, równoległe stosowanie alkaloidów sporyszu, równoległe podawanie leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. simwastatyny, lowastatyny i atorwastatyny). Nie stosować równoległe z lekami metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. terfenadyna, astemizol, cisapryd, pimozyd, halofantryna lub chinidyna), ponieważ może to spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, prowadząc do wydłużenia odstępu QTc i rzadko przypadków torsade de pointes. Nie zaleca się stosowania pozakonazolu u osób do 18. rż. Nie ma informacji na temat nadwrażliwości krzyżowej między pozakonazolem i innymi związkami przeciwgrzybiczymi z grupy azoli; należy jednak zachować ostrożność, przepisując lek osobom z nadwrażliwością na inne związki z grupy azoli. Należy zachować ostrożność, stosując lek u pacjentów ze znacznym uszkodzeniem czynności wątroby. Chorzy, u których w czasie stosowania leku stwierdzono nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, muszą być rutynowo badani, czy nie wystąpiło u nich ciężkie uszkodzenie wątroby. W przypadku rozwoju uszkodzenia wątroby należy rozważyć zaprzestanie leczenia. Stosowanie niektórych związków z grupy azoli wiąże się z wydłużeniem



odstępu QTc; leku nie wolno stosować z innymi lekami, będącymi substratami CYP3A4, o których wiadomo, że mogą wydłużać odstępn QTc. Pozakonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują warunki sprzyjające występowaniu zaburzeń rytmu serca (np. wrodzony lub nabyty zespół wydłużonego odstępn QTc, kardiomiopatia, zwłaszcza przy współistniejącej niewydolności serca, bradykardia zatokowa, współistniejące objawowe zaburzenia rytmu serca, równolegle przyjmowanie leków, mogących wydłużać odstępn QTc). Przed rozpoczęciem stosowania pozakonazolu i w czasie leczenia, należy monitorować zaburzenia elektrolitowe, zwłaszcza stężenia potasu, magnezu lub wapnia. Pozakonazol jest inhibitorem CYP3A4, dlatego należy go stosować tylko w szczególnych przypadkach w czasie leczenia innymi lekami metabolizowanymi przez CYP3A4. Brak danych dotyczących farmakokinetyki leku u osób z ciężkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi; pacjentów z ciężką biegunką i wymiotami należy ściśle monitorować w celu wykrycia przełomu zakażeń grzybiczych. Antybiotyki z grupy pochodnych ryfampicyny (ryfampicyna, ryfabutyna), niektóre leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon), efawirenz i cymetydyna, stosowane równolegle z pozakonazolem, mogą znacznie zmniejszać jego stężenie, dlatego należy unikać ich równoległego podawania, chyba że wynikające z tego potencjalne korzyści dla pacjenta przewyższają ryzyko. Dobowa dawka leku zawiera ok. 7 g glukozy, dlatego pacjenci z zaburzeniem wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni go stosować.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Pozakonazolu nie wolno podawać kobietom ciężarnym, chyba, że potencjalne korzyści dla matki zdecydowanie przewyższają ryzyko dla płodu. Pozakonazol przenika do mleka zwierząt w okresie laktacji. Nie badano wydzielania pozakonazolu do pokarmu kobiecego. Rozpoczynając leczenie pozakonazolem, należy zaprzestać karmienia piersią.

#### 7.2.7.5. Finansowanie

W tabeli poniżej przedstawiono refundowane produkty zawierające substancję czynną *Posaconazole* [64].

Tabela 40 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających *Posaconazole* [64]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
<i>Posaconazole</i>	Noxafil, zawiesina doustna, 40 mg/ml, 105 ml	112.0, Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego -	Zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u	zespół mielodysplastyczny (MDS) u dzieci poniżej 18 roku życia	ryczałt

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku, opakowanie	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		pochodne triazolu - posaconazol	pacjentów po przeszczepieniu szpiku (HSCT), którzy otrzymują duże dawki leków immunosupresyjnych z powodu choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych	przygotowywanych do przeszczepienia komórek krwiotwórczych; przewlekła choroba ziarniniakowa charakteryzująca się wysoką częstością grzybiczych zakażeń narządowych u dzieci poniżej 18 roku życia; stan po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u dzieci poniżej 18 roku życia - wtórna profilaktyka przeciwgrzybicza, ukierunkowana na wcześniej występujące zakażenia grzybicze, do czasu stabilnego wszczepienia i zakończenia leczenia immunosupresyjnego	

Dodatkowo Posaconazole znajduje się w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym:

Załącznik C.O.14.a.:

- zapobieganie inwazyjnym zakażeniom grzybiczym u pacjentów z ostrą białaczką szpikową lub zespołem mielodysplastycznym otrzymujących chemioterapię mogącą powodować długotrwałą neutropenię i u których jest duże ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych.

Załącznik C.O.14.b.:

- ostra białaczka limfoblastyczna wysokiego ryzyka u dzieci poniżej 18 roku życia, nawrót ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci poniżej 18 roku życia, nawrót ostrej białaczki szpikowej u dzieci poniżej 18 roku życia.

## 8. Efekty zdrowotne

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [57] ocenianymi punktami końcowymi w analizie klinicznej powinny być efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia.

W materiałach zamieszczonych na stronach agencji EMA (22 April 2010 CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease) [2] wśród zalecanych punktów końcowych z zakresu skuteczności terapii stosowanych w leczeniu zakażeń grzybiczych wskazuje na ocenę odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EORTC/MSG (dopuszcza się stosowanie innych adekwatnych kryteriów), ocenę parametrów klinicznych oraz mikologicznych. Dodatkowo w badaniach dopuszcza się ocenę parametrów wg poszczególnych szczepów, a także seryjne testowanie określonych kryteriów klinicznych lub markerów laboratoryjnych specyficznych dla rodzaju zakażenia. W przypadku zakażeń *Aspergillus* i *Candida* zaleca się dokonać oceny stanu pacjenta po minimum 2-3 miesiącach od zakończenia terapii.

Dodatkowo w ocenie skuteczności leczenia zwrócono uwagę na odsetek zgonów, jako punktu końcowego o kluczowej wadze klinicznej. Jak wskazują dane literatury medycznej, zakażenia grzybicze charakteryzują się wysoką śmiertelnością sięgająca 70%. Aż 75% grzybic potwierdzonych autopsyjnie nie jest wykazane za życia pacjenta. [7]

Wysokie wskaźniki zgonów są obserwowane szczególnie u osób po transplantacjach (szpiku lub innych narządów) w 1. roku po zabiegu, u których infekcja grzybicza może dotyczyć 55%-84% przypadków, a śmiertelność występuje u 60%-90% chorych zakażonych. [11]

Zakażenia szpitalne u pacjentów dorosłych na oddziałach intensywnej terapii cechują się 20-70% śmiertelnością w przypadku zakażenia w obrębie płuc oraz 40-60% w zakażeniach krwi. [61]

Odsetek zgonów w przypadku inwazyjnej postaci kandydemii sięga 39%, a w kandydemii rozsianej 40-80%. Pośród pacjentów poddanych chemioterapii, u których wystąpiło zakażenie *Aspergillus* odsetek zgonów dotyczy 49,3% chorych, natomiast w przypadku przeszczepu komórek krwiotwórczych dochodzi do 86,7%. W przypadku zakażeń *Candida* znacząco wysoki wskaźnik niepowodzenia leczenia, kończący się śmiercią pacjenta, ma związek z bardzo częstym występowaniem fałszywie ujemnych wyników posiewów w początkowej fazie choroby oraz mało specyficznymi objawami

zakażenia (m.in. sepsa). Złe rokowanie wynika również ze zbyt późnego wdrożenia właściwie dopasowanego leczenia. [7]

Mając zatem na uwadze tak wysoką śmiertelność, obserwowaną u pacjentów z inwazyjną aspergilozą oraz kandydemią, punkty końcowe związane z przeżyciem należy uznać za kluczowe w ocenie skuteczności leków przeciwgrzybiczych.

Kryteria odpowiedzi na leczenie przeciwgrzybicze można przedstawić następująco:

#### Powodzenie

- Całkowite wyleczenie – ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych, zmian radiologicznych oraz ujemny wynik badania mikologicznego;
- Częściowe wyleczenie – zmniejszenie objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz zmian radiologicznych, przy udokumentowanym zmniejszeniu lub likwidacji ilościowego wzrostu grzyba.

#### Niepowodzenie

- Stała odpowiedź – nieznacznie lub brak poprawy objawów grzybicy, bez cech postępowania choroby, ocenianych kryteriów klinicznych, radiologicznych i mikologicznych;
- Dalszy rozwój grzybicy – na podstawie kryteriów klinicznych, radiologicznych i mikologicznych;
- Zgon. [9]

W odnalezionych próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- Sukces leczenia (ogółem; w zależności od ocenianego patogenu grzybiczego; w różnych punktach czasowych);
- Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa, negatywna; niejednoznaczna);
- Stabilizacja choroby;
- Niepowodzenie leczenia;
- Ujemny posiew krwi;
- Zgony;
- Przeżycie;
- Utrata pacjentów z badania;
- Rezygnacje pacjentów z badania;
- Działania niepożądane (ogółem, ciężkie)

---

## 9. Typ badania



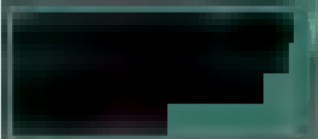
---

Do analizy głównej zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [57], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności posiadają badania III fazy z losowym przydziałem pacjentów do grup (badania typu RCT), przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Dodatkowo, w uzupełniającej analizie skuteczności praktycznej oraz dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione badania obserwacyjne obejmujące > 100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (I linia leczenia) lub badania postmarketingowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).



## 10. Wkład pracy

Lista osób zaangażowanych w tworzenie opracowania	
	Analiza problemu decyzyjnego
	Analiza problemu decyzyjnego
	Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia zakażeń grzybiczych (inwazyjna aspergiloza, kandydemia) w Polsce.

Data zakończenia analizy: kwiecień 2015 r.

## 11. Podsumowanie

Tabela 41 PICOS - worykonazol

PICOS	
Populacja	Pacjenci z inwazyjną aspergilozą oraz pacjenci z kandydemią bez towarzyszącej neutropenii od 2 roku życia
Interwencja	Worykonazol podawany doustnie to 200 mg dwa razy dziennie
Komparator	W leczeniu inwazyjnej aspergilozy: amfoterycyna B W leczeniu kandydemii bez towarzyszącej neutropenii: schemat leczenia obejmujący amfoterycynę B, po której podawany jest flukonazol
Punkty końcowe	Przeżycie, zgony, odpowiedź na leczenie, sukces z leczenia, rezygnacje z leczenia, działania niepożądane
Typ badania	<u>Analiza główna:</u> randomizowane badanie kliniczne w schemacie grup równoległych <u>Dodatkowa ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa:</u> badania obserwacyjne obejmujące > 100 pacjentów z inwazyjną aspergilozą lub pacjentów z kandydemią (1 linia leczenia) lub badania postmarketińgowe (populacja pacjentów z zakażeniami grzybiczymi).

## 12. Spis tabel

Tabela 1 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne	10
Tabela 2 Inwazyjna aspergiloza – dane epidemiologiczne [16]	11
Tabela 3 Kandydemia – dane epidemiologiczne	12
Tabela 4 Kandydemia – dane epidemiologiczne, zapadalność szpitalna	13
Tabela 5 Odsetek pacjentów z neutropenią – dane epidemiologiczne	14
Tabela 6 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> – postacie [4]	16
Tabela 7 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i> – postacie [4]	17
Tabela 8 Kryteria rozpoznania inwazyjnej choroby grzybiczej wg EORTC/MSG [10]	18
Tabela 9 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> – badania diagnostyczne [4]	19
Tabela 10 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> – testy wykrywające składniki ściany komórkowej grzybów [5]	19
Tabela 11 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i> – badania diagnostyczne [4]	20
Tabela 12 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i> – testy wykrywające składniki ściany komórkowej grzybów i nowe metody diagnostyczne [5]	20
Tabela 13 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> – grupy ryzyka [8]	21
Tabela 14 Farmakologiczne terapie przeciwgrzybicze – rodzaje [10]	23
Tabela 15 Inwazyjna choroba grzybicza w populacji pediatrycznej – czynniki determinujące wybór strategii terapeutycznej [10]	25
Tabela 16 Terapia inwazyjnej aspergilozy w zależności od objawów i rozpoznania [10]	25
Tabela 17 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Aspergillus</i> – leczenie wg postaci choroby [4]	26
Tabela 18 Terapia inwazyjnej aspergilozy – rekomendacje terapii przeciwgrzybiczej u dzieci (grupa pediatryczna ECIL-4) [10]	27
Tabela 19 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i> – leczenie wg szczepów [4]	28
Tabela 20 Zakażenie grzybami z rodzaju <i>Candida</i> – dostępne środki przeciwgrzybicze w leczeniu rozsianej kandydozy [6]	28
Tabela 21 Terapia inwazyjnej kandydozy – rekomendacje terapii przeciwgrzybiczej u dzieci (grupa pediatryczna ECIL-4) [10]	30
Tabela 22 Terapia inicjująca celowana w leczeniu kandydemii i inwazyjnej kandydozy, u pacjentów bez objawów neutropenii – wytyczne ESCMID [34]	31
Tabela 23 Terapia kandydemii przed identyfikacją patogenu – wytyczne ECIL-5 [35]	33
Tabela 24 Terapia kandydemii po identyfikacji patogenu – wytyczne ECIL-5 [35]	34
Tabela 25 Terapia inwazyjnej aspergilozy – wytyczne ECIL-5 [35]	34
Tabela 26 Terapia inwazyjnej aspergilozy i kandydemii – wytyczne ECIL-4 [66]	35
Tabela 27 Terapia inwazyjnej aspergilozy – posumowanie wytycznych ECIL, ESCMID, IDSA [36]	36
Tabela 28 Wskazania dla stosujących produkt <i>Voriconazol Polpharma</i> <sup>®</sup> – u dorosłych i młodzieży (od 12 do 14 lat o masie ciała ≥ 50 kg; od 15 do 17 lat niezależnie od masy ciała)	39
Tabela 29 Wskazania dla stosujących produkt <i>Voriconazol Polpharma</i> <sup>®</sup> – dzieci (w wieku od 2 do < 12 lat) i młodzież o małej masie ciała (w wieku od 12 do 14 lat o masie ciała < 50 kg).	40
Tabela 30 Dane rejestracyjne dla produktu <i>Voriconazol Polpharma</i> <sup>®</sup>	42
Tabela 31 Rekomendacje zagraniczne dla worykonazolu	43
Tabela 32 Decyzje refundacyjne dla worykonazolu	45
Tabela 33 Podsumowanie w zakresie wyboru komparatora	49
Tabela 34 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających <i>Fluconazolium</i> [64]	58

---

Tabela 35 Preparaty zawierające amfoterycynę B dostępne w Polsce [49]	63
Tabela 36 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających <i>Caspofungin</i> [49]	65
Tabela 37 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających <i>Anidulafunginum</i> [49]	67
Tabela 38 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających <i>Micafungin</i> [49]	69
Tabela 39 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających <i>Itraconazolium</i> [64]	72
Tabela 40 Informacje na temat stopnia i sposobu finansowania produktów leczniczych zawierających <i>Posaconazole</i> [64]	77
Tabela 41 PICOS - worykonazol	83

## 13. Referencje

1. Charakterystyka produktu leczniczego Voriconazole Polpharma®
2. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease. 22 April 2010 CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1
3. Ciamciara J, Juszczyk J. Choroby zakaźne i pasożytnicze. 2012. tom II
4. Krajewska-Kułak E. Zarys mykologii dla pielęgniarek. 2005
5. Passowicz-Muszyńska E, Jankowska R, Kosacka M. Inwazyjne zakażenia grzybicze. Mikologia Lekarska; 2008; 15(1); str.: 43-47
6. Kasper DL, Fauci AS. Red Flisiak A. Harrison - choroby zakaźne tom II. Wyd. Czelej 2012.
7. Butrym A, Zywar K, Dziełtczenia J, Mazur G. Inwazyjne zakażenia grzybicze u pacjentów z nowotworami hematologicznymi. Mikologia Lekarska; 2011; 18(1); 47-53.
8. Tomaszewska A, Jędrzejczak WW. Propozycja schematu postępowania w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów hematoonkologicznych. Zakażenia 4/2006 [[http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=163&art\\_type=11](http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=163&art_type=11)]
9. Denys A. Zakażenia szpitalne w wybranych oddziałach (część II). Kraków 2013, wyd.1
10. Styczyński J. Leczenie zakażeń u dzieci ze schorzeniami onkohematologicznymi. Borgis - Postępy Nauk Medycznych 4/2014, s. 292-297
11. Zielińska E. Kontrowersje dotyczące optymalnej profilaktyki i leczenia zakażeń grzybami w stanach obniżonej odporności. Przegląd Epidemiologiczny 2003;57:299-307
12. Marchlik WD, Kurnatowski P. Grzyby jako czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych Otorinolaryngologia 2010, 9(2): 50-54
13. Szczeklika A. Interna Szczeklika 2012. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków 2012, wyd.4
14. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattévin P, Che D, Dromer F. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1163-9. doi: 10.3201/eid2007.140087. Population-based analysis of invasive fungal infections, france, 2001-2010.
15. Mortensen KL, Johansen HK, Fuursted K, Knudsen JD, Gahrn-Hansen B, Jensen RH, Howard SJ, Arendrup MC. A prospective survey of Aspergillus spp. in respiratory tract samples: prevalence, clinical impact and antifungal susceptibility. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Nov;30(11):1355-63.
16. Fournieret-Vivier A, Lebeau B, Mallaret MR, Brenier-Pinchart MP, Brion JP, Pinel C, Garban F, Pison C,



- Hamidfar R, Plantaz D, Pelloux H, Grillot R.J Hospital-wide prospective mandatory surveillance of invasive aspergillosis in a French teaching hospital (2000-2002). *Hosp Infect.* 2006 Jan;62(1):22-8. Epub 2005 Oct 27.
17. Nawrot U. Aktualne problemy diagnostyki i terapii grzybic systemowych (Current problems of the diagnosis and therapy of systemic mycoses). [http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=942&art\\_type=11](http://www.zakazenia.org.pl/index.php?okno=7&id=942&art_type=11)
  18. Nawrot U, Pajęzkowska M, Fleischer M, Przondo-Mordarska H, Samet A, Piasecka-Pazik D, Komarnicka J, Sulik-Tyszka B, Swoboda-Kopeć E, Cieślak J, Mikucka A, Gospodarek E, Ozorowski T, Mól A, Trynieszewska E, Kłosowska W, Krawczyk M, Golec K, Szymaniak L, Giedrys-Kalemba S, Biliska I, Prawda-Zototar J, Juszczyk-Grudzińska M, Wróblewska M, Burdynowski K. Candidaemia in polish hospitals - a multicentre survey. *Mycoses.* 2013 Sep;56(5):576-81.
  19. Poikonen E, Lyytikäinen O, Anttila VJ, Ruutu P: Candidemia in Finland, 1995-1999. *Emerg Infect Dis:* 985 – 990, 2003.
  20. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca Estrella M, Planes AM, Almela M, Mensa J, Sanchez F, Ayats J, Jimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Morgan J, Rodriguez-Tudela JL, Warnock DW, Pahissa A: Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 43: 1829 – 1835, 2005
  21. Pemán J, Cantón E, Gobernado M; Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated from blood: results of a 2-year multicentre study in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005 Jan;24(1):23-30.
  22. Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M: Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol* 40: 3489 – 3492, 2002
  23. Ásmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Haraldsson G, Guo H, Xu J, Gottfredsson M. Molecular Epidemiology of Candidemia: Evidence of Clusters of Smoldering Nosocomial Infections. *Clin Infect Dis.* (2008) 47 (2): e17-e24. <http://cid.oxfordjournals.org/content/47/2/e17.full#F4> [dostęp 5.09.2014]
  24. Sandven P, Bevanger L, Digranes A, Haukland HH, Mannsaker T, Gaustad P: Candidemia in Norway (1991 to 2003: results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* 44: 1977 – 1981, 2006.
  25. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, Schønheyder HC, Tvede M. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* Sep 2005; 43(9): 4434–4440.
  26. Odds FC, Hanson MF, Davidson AD, Jacobsen MD, Wright P, Whyte JA, Gow NA, Jones BL. One year prospective survey of Candida bloodstream infections in Scotland. *J Med Microbiol.* 2007 Aug;56(Pt

- 8):1066-75.
27. Health Protection Agency. Candidaemia reports, England, Wales, and Northern Ireland: 2003. Commun Dis Rep CDR Wkly (serial online) 2004 (cited 21 October);14(43). Available at <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2004/cdr4304.pdf>.
28. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Int J Antimicrob Agents. 2006 May;27(5):359-66. Epub 2006 Apr 27. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance.
29. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 2009 May;52(3):197-205. Review.
30. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;74(4):323-31.
31. Baker CJ red., K. Fleischer tłum. Choroby zakaźne u dzieci. 2010. American Academy of Pediatrics. PZWL.
32. European Society of Clinical Microbiology [[www.escmid.org/escmid\\_library/medical\\_guidelines/escmid\\_guidelines/](http://www.escmid.org/escmid_library/medical_guidelines/escmid_guidelines/)]
33. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67.
34. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37.
35. Herbrecht R, Tissot T, Agrawal A, Pagano L, Petrikos G, Viscoli C, Groll A, Składa A, Lass-Flörl C, Calandra T. 2013-Update of the ECIL Guidelines for Antifungal Therapy in Leukemia and HSCT Patients (ECIL-5). 2013.
36. Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. Clin Microbiol Infect. 2013 Dec;19(12):1115-21.
37. EMA <http://www.ema.europa.eu/ema/>
38. FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>

39. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTMIT) [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl)
40. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) <https://www.iqwig.de/> [data dostępu 1.04.2015]
41. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group) <http://www.awmsg.org/> [data dostępu 1.04.2015]
42. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <http://www.cadth.ca/> [data dostępu 1.04.2015]
43. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <https://www.nice.org.uk/> [data dostępu 1.04.2015]
44. SMC (Scottish Medicines Consortium) <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> [data dostępu 1.04.2015]
45. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac> [data dostępu 1.04.2015]
46. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee) <http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac> [data dostępu 1.04.2015]
47. IRF (Institute for Rational Farmakoterapi) [www.irf.dk](http://www.irf.dk) [data dostępu 1.04.2015]
48. HAS (Haute Autorite de Sante) <http://www.has-sante.fr/> [data dostępu 1.04.2015]
49. Biuletyn Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska), <http://www.bil.aptek.pl/> [data dostępu 1.04.2015]
50. PHARMAC (Nowa Zelandia): <http://www.pharmac.govt.nz/> [data dostępu 1.04.2015]
51. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <http://www.pbs.gov.au/> [data dostępu 1.04.2015]
52. Danish Medicines Agency (Dania): <http://www.dkma.dk/> [data dostępu 1.04.2015]
53. Medical Product Database (Kela, Finlandia): <http://asiointi.kela.fi/> [data dostępu 1.04.2015]
54. Open Drug Database (niemieckojęzyczna część Szwajcarii): <http://ch.oddb.org/> [data dostępu 1.04.2015]
55. Agenzia Italiana del Farmac (Włochy): <http://www.agenziafarmaco.it/> [data dostępu 1.04.2015]
56. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <http://www.msps.es/> [data dostępu 1.04.2015]
57. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
58. Medicijnkosten (Holandia): <https://www.medicijnkosten.nl/> [data dostępu 1.04.2015]
59. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego

przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.

60. Konsultacje merytoryczne dotyczące praktyki leczenia zakażeń grzybiczych (inwazyjna aspergiloza, kandydemia) w Polsce. [REDACTED]
61. Przondo-Mordarska A. Zakażenia szpitalne. Etiologia i przebieg. Wrocław 1999, wyd.2
62. Młeczko A. Vorikonazol i caspofungina – nowe leki w leczeniu grzybic układowych. Postępy Dermatologii i Alergologii XXI; 2004/5: 240–246.
63. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, Li X. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2002 Aug 15;35(4):359-66.
64. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
65. Medycyna Praktyczna. Indeks leków. <http://indeks.mp.pl/>
66. Groll AH. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014 Jul;15(8):e327-40.